

Die Totalsynthese von Fast Blue



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT

Vom Fachbereich Chemie der Technischen Universität Darmstadt
zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktor-Ingenieurs (Dr.-Ing.)

genehmigte

Dissertation

vorgelegt von

Dipl.-Ing. Oliver Andreas Müller

aus Kirn/Bad Kreuznach

Referent : Prof. Dr. M. Reggelin
Korreferent : Prof. Dr. B. Schmidt
Tag der Einreichung : 21. Februar 2013
Tag der mündlichen Prüfung : 22. April 2013

Darmstadt 2013

D17

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Michael Reggelin im Fachbereich Chemie am Clemens Schöpf-Institut für Organische Chemie und Biochemie der Technischen Universität Darmstadt seit Oktober 2007 durchgeführt.



„Ich habe gelernt, dass der
Weg des Fortschritts weder
kurz noch unbeschwerlich ist."

Marie Curie

Wer mit dem Strom schwimmt,
erreicht die Quelle nie.

*Peter Tille, dt. Schriftsteller, *1838*



Danksagung

Ganz besonders möchte ich *Prof. Dr. Michael Reggelin* danken, für die spannende sowie abwechslungsreiche Aufgabenstellung, für sein Vertrauen und die Möglichkeit Forschung ohne Grenzen zu betreiben. Seine unnachahmliche Art ermöglichte besonders interessante Einblicke in das Denken und Handeln eines genialen Chemikers.

Mein großer Dank gilt allen Freunden und Förderern des AK Reggelins und des AK Thieles, namentlich möchte ich danken:

-meinen Laborkollegen aus Labor 550: *Christian Mehler, Julia Fuchs, Dr. Jan-Philipp Kaiser* und *Dr. Volker Spohr*, welche eine hervorragende Arbeitsatmosphäre ermöglichten. Vor allem *Frank Gerstmann* für seine Freundschaft, ohne dich wäre ich aufgeschmissen gewesen.

-den zeitgleich promovierenden *Jakob Schilling, Vibeke Petersen, Dr. Manuel Hamburger, Dr. Nina Zipf*, und *Dr. Anna-Karina Möller* für zahlreiche unvergessliche Momente und Ihre Resistenz gegen meine schlechten Witze. Der nächsten Generation an Doktoranden, *Lutz Schnellbacher, Alexis Krupp, Matthias Hempe, Alexander Proskurjakov* und *Tobias Wiesner*, für die spannenden Diskussionen rund um Chemie und Fußball. *Tim Heiseler, Dr. Hannes Koolman*, und *Frederik Schwab* für die Pausen von der Chemie und so vieles mehr. *Torsten Schulz, Dr. Alexander Boländer* und *Dr. Jürgen Arras* für Ihre Freundschaft.

-*Dr. Benjamin Böttcher* sowie *Andreas Kolmer* für die Messung der 1,1-ADEQUATE-Spektren und sehr aufschlussreiche Diskussionen über Fußball.

-*Ulrike Rosenträger* und *Philipp Czechowski* für die geduldige Bearbeitung schwieriger HPLC-Trennungen.

-der NMR Abteilung unter Leitung von *Herrn PD Dr. Reinhard Meusinger* für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren und bei *Frau Rudolf* sowie *Frau Sahinalp* für die Aufnahme der Massenspektren. *Frau Foro* für die Durchführung der Elementaranalysen und der Röntgenstrukturanalysen, *Frau Jungk* für die Aufnahme der IR-Spektren.

-*Dr. Eckehardt Cuny* und *Frau Gerda Schwinn* denen der Arbeitskreis das Sommerfest verdankt, sowie *Frau Vera König* und *PD Dr. Stefan Immel* die diese Tradition hoffentlich fortsetzten.

-*Dr. Hannes Koolman*, *Dr. Mike Eberle* sowie *Dr. Manuel Hamburger* für das Korrekturlesen.

-*Matthias Hempe*, *Daniel Götz*, *Stephanie Ganss*, *Constantin Voss*, *Tobias Wombacher*, *Krassimir Kantchev*, *Alexander Proskurjakov*, *Felix Bloeck*, *Christoph Kottlorz*, *Christopher Panol*, *Ina Rink*, *Michael Graf* sowie *Kai Wolf* für Ihre wertvollen Beiträge zu dieser Arbeit im Rahmen von Neben- und Hauptvertiefungen sowie Bachelorarbeiten.

-meinen *Großeltern*, meinen *Eltern* und meinen *Schwestern*, für deren großartige und unermüdliche Unterstützung im Laufe meiner Ausbildung. Gleiches gilt für meine Freunde außerhalb der Chemie: Frank, Thorsten, Diesel, Timo, Michael und Thomas.

Ohne *Anneke* wäre alles bisher Erreichte undenkbar gewesen. Ich danke dir für deine Geduld, dein Verständnis und deine Fähigkeit mir immer wieder Mut und Kraft zu geben.



Für Eberhard Raab
**23.01.1928 - †15.10.2012*

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abbildungsverzeichnis	ix
Verzeichnis der Schemata	x
Tabellenverzeichnis	xiii
Abkürzungen und Akronyme	xv
1 Einleitung	1
1.1 Leukämie	3
1.1.1 Das menschliche Blut	3
1.1.2 Ursache der Leukämie	3
1.1.3 Arten der Leukämie	4
1.1.4 Therapie	5
1.1.5 Chemotherapie	7
1.1.6 Die Knochenmark-/periphere Stammzellentransplantation	11
1.2 Fast Blue als Leitstruktur	12
1.3 Neuer Anwendungsbereich von Fast Blue und dessen Vorstufe	13
1.3.1 Funktion von Protein-Kinase-Phosphatasen	14
2 Stand der Forschung	17
2.1 Die erste Synthese von Fast Blue nach Otto Dann	17
2.1.1 Retrosynthese nach <i>Dann</i>	17
2.1.2 Synthese des Benzofuranteils 18 nach <i>Dann</i>	18
2.1.3 Synthese des Indolteils 19 nach <i>Dann</i>	19
2.1.4 Schlüsselschritt der Synthese nach <i>Dann</i>	20
2.1.5 Diskussion: <i>Otto Dann</i> Route	21
2.2 Retrosynthetische Ansätze und synthetische Vorarbeiten im AK Reggelin	21

2.2.1	Der Aufbau von FB über eine „oxidative“ Heck-Reaktion als zentralen Schlüsselschritt	23
2.2.2	Indole und deren Einsatz in „oxidativen“ Heck-Reaktionen	23
2.2.3	Synthese des 6-Bromindols 37	24
2.2.4	Retrosynthesen des 5-Brom-2-vinylbenzofurans 35	25
2.2.5	Variante 1 zur Synthese des Benzofuranteils 35	26
2.2.6	Variante 2 zur Synthese des Benzofuranteils 35	27
2.2.7	„Oxidative“ Heck-Reaktion zur Herstellung von 61	28
2.2.8	Diskussion: „Oxidative“ Heck-Route	29
2.3	Versuche zur Herstellung von Fast Blue über eine „klassische“ Heck-Reaktion	30
2.3.1	Indole bzw. Pyrrole und deren Einsatz in der Heck-Reaktion	30
2.3.2	Herstellung von <i>N</i> -Boc-6-Chlor-2-iodindol 79	32
2.3.3	Heck-Reaktion unter Verwendung der Komponenten 35 und 79	34
2.3.4	Diskussion: „Klassische“ Heck-Route	34
2.4	Durchführung der „oxidativen“ Heck-Reaktion mit cyanierten Komponenten	35
2.4.1	Synthese des 5-Cyano-2-vinylbenzofurans 36	35
2.4.2	Variante 1	35
2.4.3	Variante 2	37
2.4.4	Herstellung von 6-Cyanoindol 38	37
2.4.5	„Oxidative“ Heck-Reaktion mit elektronendefizitären Edukten	38
2.4.6	Diskussion: „Oxidative“ Heck-Route mit cyanierten Vorläufern	38
2.5	Der Aufbau von FB über eine Julia-Kocienski-Reaktion als zentralen Schlüsselschritt	39
2.5.1	Aufbau von Allylsulfonen über [2,3]-sigmatrope-Umlagerung	39
2.5.2	Retrosynthetische Analyse	39
2.5.3	Synthese des Indolylmethylsulfons 42	40
2.5.4	Diskussion: Julia-Kocienski-Route	42
2.6	Zielsetzung	42
3	Ergebnisse	45
3.1	Aufbau von FB über eine Julia-Kocienski-Reaktion als Schlüsselschritt	45
3.1.1	Synthese des Indolylmethylsulfons	46

3.1.2	Diskussion: Julia-Kocienski-Route	49
3.2	Der Aufbau von FB über eine „oxidative“ Heck-Reaktion	49
3.2.1	Neue Route zum 5-Cyano-2-vinylbenzofuran	49
3.2.2	Synthesen zum 5-Cyano-2-vinylbenzofuran 36	50
3.2.3	„Oxidative“ Heck-Reaktion	53
3.2.4	Diskussion: „Oxidative“ Heck-Reaktion	57
3.2.5	Verwendung eines <i>N</i> -(2-Pyridylsulfonyl) geschützten 6-Cyanoindols	58
3.2.6	Diskussion: „Oxidative“ Heck-Reaktion unter Verwendung der <i>N</i> -(2-Pyridylsulfonyl)-Funktion als dirigierende Schutzgruppe	63
3.3	Der Aufbau von FB über eine „oxidative“ Kupplung nach Miura	64
3.3.1	Retrosynthese	66
3.3.2	Ergebnisse zur Synthese des 1-Benzyl-3-carboxyindols 127	67
3.3.3	„Oxidative“ Kupplung mit 36 und 127	68
3.3.4	Diskussion: „Oxidative“ Kupplung nach Miura	69
3.4	Der Aufbau von FB über eine „oxidative“ Heck-Reaktion „umgepolter“ Bausteine	70
3.4.1	Mechanistische und retrosynthetische Analyse	72
3.4.2	Synthesestrategie/Retrosynthese	73
3.4.3	Versuche zur Synthese von 6-Cyano-2-vinylindol 102	74
3.4.4	Veränderter Syntheseansatz zum 6-Cyano-2-vinylindol 102	79
3.4.5	Synthese der Alkine	80
3.4.6	Diskussion: „Oxidative“ Heck-Reaktion „umgepolter“ Bausteine	82
3.4.7	Durchführungen zur Alkylierung von Indolen in der 2-Position	83
3.4.8	Mechanistische Analyse der direkten 2-Alkylierung von Indolen nach <i>Bach et al.</i>	83
3.4.9	Retrosynthetische Analyse	84
3.4.10	Synthese zum 6-Cyano-2-vinylindol <i>via Bach</i> -Protokoll	85
3.4.11	Diskussion: Alkylierung von Indolen in der 2-Position	86
3.5	Der Aufbau von FB über eine klassische Heck-Route	87
3.5.1	Retrosynthese „klassische“ Heck-Reaktion	87
3.5.2	Synthese des Indolteils 103	88
3.5.3	Versuche zur Iodierung von 6-Cyano-1-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)indol 195	88
3.5.4	Neuer Ansatz zum 6-Cyano-1-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-2-iodindol 103	92

3.5.5	Ergebnisse zur Heck-Reaktion	95
3.5.6	Heck-Reaktion mit dem freien Indol 202	96
3.5.7	Heck-Reaktion mit <i>N</i> -geschützten Indolderivaten	96
3.5.8	Diskussion: „klassische“ Heck-Reaktion	100
3.6	Der Aufbau von FB über eine Heck-Reaktion mit <i>trans</i>-1-Brom-2-iodethen	102
3.6.1	Herstellungsversuche zum 5-Cyanobenzofuran 101	103
3.6.2	Zweistufiger Syntheseweg ausgehend von 4-Hydroxybenzonitril 83	104
3.6.3	Dreistufiger Syntheseweg ausgehend von 4-Bromphenol 57	105
3.6.4	Durchführungen zur Übergangsmetall-katalysierten Kupplung unter Verwendung von <i>trans</i> -Bromiodethen	107
3.6.5	Diskussion: Heck-Reaktion mit <i>trans</i> -1-Brom-2-iodethen	108
3.7	Eine intramolekulare Heck-Reaktion zum Aufbau von FB	109
3.7.1	Retrosynthese	110
3.7.2	Synthese der Benzofuranteile	110
3.7.3	Versuche zum Aufbau von FB über eine intramolekulare Heck-Reaktion	111
3.7.4	Diskussion: Eine intramolekulare Heck-Reaktion zum Aufbau von FB	112
3.8	Der Aufbau von FB über eine Amid-Wittig-Reaktion als zentralen Schlüsselschritt	112
3.8.1	Retrosynthese	113
3.8.2	Synthese der (<i>E</i>)-3-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)-acrylsäure Derivate	114
3.8.3	Retrosynthese zum Anilin-Derivat 108	115
3.8.4	Synthese des 4-Cyano-2-aminobenzyltriphenylphosphoniumbromids 108	116
3.8.5	Durchführungen zur Route 2	119
3.8.6	Entstehung der „Hybrid“-Route	121
3.8.7	Amid-Wittig-Reaktion	122
4	Zusammenfassung und Ausblick	131
4.1	Ausblick	141
5	Experimenteller Teil	144
5.1	Allgemeine Arbeitsbedingungen	144

5.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)	148
5.2.1	AAV 1: Durchführungen zur Cyanierung von Aromaten	148
5.2.2	AAV 2: Durchführungen zur <i>N</i> -Schützung von Indolen	148
5.2.3	AAV 3: Tandem-Sonogashira/5- <i>endo dig</i> Zyklisierung nach <i>Pal</i>	148
5.2.4	AAV 4: Wittig-Reaktion zum 5-Cyano-2-vinylbenzofuran 36	149
5.2.5	AAV 5: „Oxidative“ Heck-Reaktion nach <i>Gaunt</i>	149
5.2.6	AAV 6: „Oxidative“ Heck-Reaktion nach <i>Fujiwara/Jia</i>	149
5.2.7	AAV 7: SONOGASHIRA-CACCHI-Dominoreaktion	150
5.2.8	AAV 8: Sonogashira-Reaktion an halogenierten Aromaten	150
5.2.9	AAV 9: Baseninduzierte Zyklisierung alkyinylierter Aniline zu Indolen	150
5.2.10	AAV 10: Herstellung von vinylsubstituiertem <i>N</i> -Boc-6-cyano-indol	151
5.2.11	AAV 11: Herstellung von Heck-Kreuzkupplungsprodukten	151
5.2.12	AAV 12: „Oxidative“ Heck-Reaktion nach <i>Carretero</i>	151
5.2.13	AAV 13: Herstellung von Phosphoniumsalzen für Wittig-Reaktionen	152
5.2.14	AAV 14: Durchführungen zur intramolekularen Heck-Reaktion	152
5.2.15	AAV 15: Initiierung der Amid-Wittig-Reaktion	152
5.2.16	AAV 16: Durchführungen zur Hydrierung von aromatischen Nitroverbindungen	153
5.3	Versuche zur Julia-Kocienski-Route	154
5.3.1	4-Chlor-2-nitrobenzaldehyd 113	154
5.3.2	2-Amino-4-chlorbenzaldehyd 112	155
5.3.3	4-Chlor-2-nitrobenzylalkohol 114	156
5.3.4	2-Amino-4-chlorbenzylalkohol 111	156
5.3.5	<i>N</i> -Boc-6-Chlor-2-aminobenzaldehyd 109	159
5.3.6	<i>N</i> -Boc-2-Amino-4-chlorbenzylalkohol 110	160
5.3.7	<i>tert</i> -Butyl-(5-chlor-2-(1-hydroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)carbamate 90	162
5.3.8	<i>Tert</i> -butyl-6-Chlor-2-(tosylmethyl)-1- <i>H</i> -indol-1-carboxylat 42	163
5.4	„Oxidative“ Heck-Reaktion	164
5.4.1	(<i>E</i>)-2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)- <i>N,N</i> -dimethylethlenamin 265	164
5.4.2	6-Cyanoindol 38	165
5.4.3	Pyridin-2-sulfonylchlorid 125	166
5.4.4	1-(Pyridin-2-ylsulfonyl)-1-indol-6-carbonitril 99	167
5.4.5	Synthese des Benzofuranteils 36	168
5.4.6	4-Cyano-2-iodphenol 82	168

5.4.7	5-cyano-2-(1-hydroxyethyl)-benzofuran 81	169
5.4.8	5-Cyano-2-vinyl-benzofuran 36	170
5.4.9	(<i>E</i>)-Butyl-3-(1 <i>H</i> -indol-2-yl)acrylat 45	171
5.4.10	(<i>E</i>)-Butyl-3-(6-cyano-1 <i>H</i> -indol-3-yl)acrylat 119	172
5.4.11	(<i>E</i>)-3-(2-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)vinyl)-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitril 120	173
5.5	„Oxidative“ Kupplung nach einem <i>Miura</i> Protokoll	174
5.5.1	3-Trifluoracetylindol 139	175
5.5.2	1-Benzyl-3-Trifluoracetylindol 137	176
5.5.3	1-Benzyl-3-carboxyindol 127	177
5.5.4	Versuchte Herstellung von 2-[6-Cyano-2-vinylbenzofuran]-1-benzylindol 131	177
5.6	“Umgepolte” oxidative Heck-Reaktion	179
5.6.1	Herstellung des Indolteils	179
5.6.2	4-Acetamidobenzonitril 165	179
5.6.3	4-Amino-3-nitrobenzonitril 161	180
5.6.4	4-Iod-3-nitrobenzonitril 160	180
5.6.5	4-Brom-3-nitrobenzonitril 163	181
5.6.6	3-Amino-4-brombenzonitril 106	182
5.6.7	<i>N</i> -(Trifluoracetyl)-3-amino-4-brombenzonitril 154	183
5.6.8	3-Butin-2-(carbonsäureethylester)-ol 155	184
5.6.9	Versuchte Herstellung von 6-Cyano-2-vinylindol 102	185
5.6.10	2-Bromo-1- <i>tert</i> -butyldimethylsiloxylethans 190	188
5.6.11	2-(2-(<i>Tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-1 <i>H</i> -indol 194	189
5.6.12	2-(2-(<i>Tert</i> -butyldimethylsilyloxy)-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitril 189	190
5.6.13	2-(2-Hydroxyethyl)-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitril 192	191
5.6.14	2-(2-Bromethyl)-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitril 191	192
5.6.15	4-(2,2-Diethoxyethoxy)-benzonitril 214	193
5.6.16	Versuche zur Zyklisierung von 4-(2,2-Diethoxyethoxy)-benzonitril 214	194
5.6.17	4-Bromphenol-1,1-diethoxyethanether 216	196
5.6.18	5-Brombenzofuran 215	197
5.6.19	5-Cyanobenzofuran 101	197
5.6.20	3-Amino-4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzonitril 169	198
5.6.21	2-(1-Hydroxyethyl)-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitril 157	199
5.6.22	2,3 Dibrom-1,1-diethoxypropan 266	200

5.6.23	3,3-Diethoxyprop-1-yn 181	200
5.6.24	2-(3,3-diethoxyprop-1-ynyl)anilin 175	201
5.6.25	2-Diethoxymethyl-1 <i>H</i> -indol 172	202
5.6.26	5-Chlor-2-iodanilin 179	203
5.6.27	5-Chlor-2-(3,3-diethoxyprop-1-ynyl)anilin 176	203
5.6.28	2-(2-Bromvinyl)-benzofuran-5-carbonitril 218	204
5.6.29	Versuchte Funktionalisierung von 6-Cyano-1-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-2-(tributylstannyl)-indol 201	206
5.7	Der Aufbau von FB über eine „klassische“ Heck-Reaktion	206
5.7.1	Herstellung der Indolteile	206
5.7.2	<i>N</i> -Boc-6-cyanoindol 195	206
5.7.3	6-Cyano-1-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-2-(trimethylstannyl)-indol 200	207
5.7.4	6-Cyano-1-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-2-(tributylstannyl)-indol 201	209
5.7.5	6-Cyano-1-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-2-iodindol 103	210
5.7.6	6-Cyano-2-iodo-1-silylethylmethoxy-indol 206	212
5.7.7	6-Cyano-2-iodo-1-(pyridyl-2-ylsulfonyl)-indol 203	213
5.7.8	6-Cyano-2-iodo-1-(tosyl)-indol 205	214
5.7.9	6-Cyano-2-(2-(5-cyano-benzofuran)-ethylen)-1-(2-pyridylsulfon)-indol 126	215
5.7.10	6-Cyano-2-(2-(5-cyano-benzofuran)-ethylen)-1-boc-indol 207	217
5.8	Der Aufbau von FB über eine Heck-Reaktion mit <i>trans</i>-1-Brom-2-iodethen	218
5.8.1	(<i>E</i>)-1-Brom-2-iodethen 104	218
5.9	Eine intramolekulare Heck-Reaktion zum Aufbau von FB	219
5.9.1	5-Brom-2-(2,2-diethoxyethoxy)-benzaldehyd 56	219
5.9.2	5-Brom-benzofuran-2-carbaldehyd 40	220
5.9.3	5-Cyano-2-(2,2-diethoxyethoxy)-benzaldehyd 118	221
5.9.4	5-Cyano-2-formylbenzofuran 41	222
5.9.5	Aceton-triphenylphosphoniumchlorid 229	223
5.9.6	(<i>E</i>)-2-(3-Oxobut-1-enyl)-5-brom-benzofuran 228	224
5.9.7	(<i>E</i>)-2-(3-Oxobut-1-enyl)-5-cyano-benzofuran 105	225
5.9.8	Durchführungen zur intramolekularen Heck-Reaktion	226
5.10	Der Aufbau von FB über eine Amid-Wittig-Reaktion als zentralen Schlüsselschritt	228
5.10.1	Synthese des Benzofuranteils 107	228

5.10.2	5-Cyano-2-(Hydroxymethyl)-benzofuran 26	228
5.10.3	(Carbomethoxymethyl)triphenylphosphoniumbromid 241	229
5.10.4	(<i>E</i>)-Methyl-3-(5-cyanobenzofuran-2-yl)-acrylat 238	230
5.10.5	(<i>E</i>)-3-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)-acrylsäure 107	231
5.10.6	(<i>E</i>)-(3-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)acrylsäurechlorids 239	232
5.10.7	(<i>E</i>)-(2-(3-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)acrylamido)benzyl)triphenylphosphoniumbromid 250	232
5.10.8	(<i>E</i>)-2-(2-(1 <i>H</i> -Indol-2-yl)-benzofuran-5-carbonitril 231	234
5.10.9	4-(Brommethyl)benzonitril 244	234
5.10.10	(4-Cyanobenzyl)triphenylphosphoniumbromid 245	236
5.10.11	4-Methyl-3-nitrobenzonitril 30	237
5.10.12	4-(Brommethyl)-3-nitrobenzonitril 242	238
5.10.13	(4-Cyano-2-nitrobenzyl)triphenylphosphoniumbromid 246	240
5.10.14	(4-Cyano-2-Aminobenzyl)triphenylphosphoniumbromid 108	242
5.10.15	(<i>E</i>)-(4-Cyano-2-(3-(5-cyanobenzofuran-2-yl)acrylamido)benzyl)-triphenylphosphoniumbromid 237	243
5.10.16	(<i>E</i>)-2-(2-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)vinyl)-1 <i>H</i> -indol-6-carbonitril 14	244
5.10.17	(<i>E</i>)-2-(2-(5-Carbamimidoylbenzofuran-2-yl)vinyl)-1 <i>H</i> -indol-6-carboximidamid (Fast Blue) 13	245
6	Anhang	248
6.1	Kristallstrukturdaten	248
6.1.1	(<i>E</i>)-2-(3-Oxobut-1-enyl)-5-brom-benzofuran 228	248
6.1.2	(<i>E</i>)-2-(3-Oxobut-1-enyl)-5-cyano-benzofuran 105	251
6.1.3	5-Cyano-2-vinyl-benzofuran 36	255
6.1.4	5-Cyano-2-(2,2-diethoxyethoxy)-benzaldehyd 118	258
6.2	GC-MS Daten	263
7	Literatur	266

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Die prozentuale Verteilung der Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen (gekürzt). ^[1a]	1
Abbildung 1.2: Erkrankungsrate nach Alter und Geschlecht (je 100.000), ohne Hautkrebs. ^[1a]	2
Abbildung 1.3: Prozentuale Verteilung der Krebserkrankungen bei Kindern. ^[1a]	2
Abbildung 1.4: Strukturformel von Imatinib 1 (Glivec).....	7
Abbildung 1.5: Strukturformeln von Dasatinib 2 und Nilotinib 3	8
Abbildung 1.6: Strukturformel von Daunorubicin 4	8
Abbildung 1.7: Strukturformel von Methotrexat 5	9
Abbildung 1.8: Strukturformeln von Chlorambucil 6 und Cyclophosphamid 7	9
Abbildung 1.9: Strukturformeln von Cytarabin 8 , Azacitidin 9 und Fludarabin 10	10
Abbildung 1.10: Strukturformel von DAPI 11 . ^[18a, 18f]	12
Abbildung 1.11: Beispiel für ein Bisbenzofuran 12 . ^[18b]	13
Abbildung 1.12: Strukturformel von Fast Blue 13	13
Abbildung 1.13: Struktur des FB-Vorläufers 14	14
Abbildung 1.14: MKP-3 Inhibitor 16 und einige neu synthetisierte mögliche Inhibitoren.	15
Abbildung 2.1: Fast Blue 13	17
Abbildung 3.1: 1,1-ADEQUATE-NMR-Spektrum zur Bestimmung des korrekten Substitutionsmusters im Produkt der „oxidativen“ Heck-Reaktion.	56
Abbildung 3.2: Auszug aus dem ¹³ C, ¹ H-HMBC-NMR-Spektrum von 6-Cyano-2-(2-(5-cyano-benzofuran)-ethylen)-1-(2-pyridylsulfon)-indol 126	61
Abbildung 3.3: Feinkopplung des Protons 3-H der Verbindungen 195 und 103	90
Abbildung 3.4: Ausschnitt aus dem 1,1-ADEQUATE-Spektrum von 6-Cyano-1-(<i>tert</i> -butoxycarbonyl)-2-(trimethylstannyl)-indol 200	93
Abbildung 3.5: ¹³ C, ¹ H-HMBC-NMR Spektrum des 6-Cyano-2-(2-(5-cyano-benzofuran)-ethylen)-1-boc-indols 207	98
Abbildung 3.6: Ausschnitt aus dem ¹ H-NMR Spektrum der Säure 107	114
Abbildung 3.7: Ausschnitt aus dem ¹ H-NMR Spektrum von Cyano-2-nitrobenzyltriphenylphosphoniumbromid 246	118
Abbildung 3.8: Ausschnitt aus dem ¹ H-NMR Spektrum (<i>E</i>)-(4-Cyano-2-(3-(5-cyanobenzofuran-2-yl)acrylamido)benzyl)triphenylphosphoniumbromid 237	124
Abbildung 3.9: Ausschnitt aus dem ¹³ C, ¹ H-HMBC-NMR-Spektrum vom Biscyanid 14	125
Abbildung 3.10: Gegenüberstellung der ¹ H, ¹⁵ N-HMBC-NMR-Spektren von 14 und 120	127
Abbildung 3.11: Ausschnitt aus dem ¹³ C, ¹ H-HMBC-NMR-Spektrum von FB sowie Vergleich der Verschiebungen in MeOH-d ₄ (ppm) von FB (Experiment) mit der Literatur.....	129

Verzeichnis der Schemata

Schema 2.1: Retrosynthese von Fast Blue 13 nach O. Dann.	17
Schema 2.2: Synthese des Benzofuranteils 18 von Fast Blue nach Dann.	19
Schema 2.3: Herstellung des Indolteils 19 nach Dann.	20
Schema 2.4: Wittig-Horner-Reaktion als Schlüsselschritt in der Synthese von FB nach Dann.	20
Schema 2.5: Retrosynthesen entwickelt im AK Reggelin.	22
Schema 2.6: Schaltbare „oxidative“ Heck-Reaktion.	23
Schema 2.7: Synthese von 6-Bromindol 37	25
Schema 2.8: Retrosynthese im AK Reggelin zum 5-Brom-2-vinylbenzofuran 35	26
Schema 2.9: Herstellung von 4-Brom-2-iodphenol 55 , des Benzofurans 54 sowie des 5- Brom-2-vinylbenzofurans 35	27
Schema 2.10: Herstellung des 5-Brom-2-vinylbenzofurans 35	28
Schema 2.11: Heck-Reaktion am iodierten Pyrrol 68 . ^[40]	31
Schema 2.12: Herstellung des 6-Chlor-2-iodindols 78	33
Schema 2.13: Boc-Schätzung des 6-Chlor-2-iodindols 78	33
Schema 2.14: Retrosyntheseübersicht zum 5-Cyano-2-vinylbenzofuran 36	35
Schema 2.15: Übersicht zur Synthese von 5-Cyano-2-vinylbenzofuran 36 nach Cuny. ^[30a]	36
Schema 2.16: Herstellung von 5-Cyano-2-formylbenzofuran 41 und 5-Cyano-2- vinylbenzofuran 36	37
Schema 2.17: Cyanierung des 6-Bromindols 37	37
Schema 2.18: „Oxidative“ Heck-Kupplung mit den cyanierten Edukten 36 und 38	38
Schema 2.19: Allylsulfonat-Allylsulfon Umlagerung.	39
Schema 2.20: Retrosynthese der Julia-Kocienski-Route.	40
Schema 2.21: Herstellung von 4-Brom-2-nitrobenzaldehyd 97	40
Schema 2.22: In dieser Arbeit behandelte Retrosynthesen zu Fast Blue 13	44
Schema 3.1: Angepasste Retrosynthese zum Baustein 109	45
Schema 3.2: Herstellung von 4-Chlor-2-nitrobenzaldehyd 113	46
Schema 3.3: Reduktion zum 2-Amino-4-chlorbenzaldehyd 112 sowie zum 2-Amino-4-chlor- benzyl-alkohol 111	46
Schema 3.4: Reduktion zum 4-Chlor-2-nitrobenzylalkohol 114	47
Schema 3.5: Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu 111	47
Schema 3.6: N-Boc-Schätzung des 2-Amino-4-chlorbenzylalkohols 111 und anschließende Oxidation zum Benzaldehyd 109	48
Schema 3.7: Nucleophiler Angriff von Ethynylmagnesiumchlorid an die Carbonyl-Gruppe des Benzaldehyds 109 , anschließende Sulfinylierung zum Alkin 93 und Zyklisierung zu 42	48
Schema 3.8: Fertigstellung der Synthese des 5-Cyano-2-vinylbenzofurans 36	51
Schema 3.9: Iodierung von <i>p</i> -Cyanophenol 83 und anschließende Tandem Sonogashira/5- <i>endo-dig</i> Zyklisierung ^[32, 67] sowie Dehydratisierung mit PBr ₃ . ^[33]	53
Schema 3.10: Validierung der „oxidativen“ Heck-Reaktion nach Gaunt <i>et al.</i> . ^[27]	54
Schema 3.11: Durchführung des Gaunt Protokolls mit dem 6-Cyanoindol 38 . ^[27]	54

Schema 3.12: „Oxidative“ Kupplungen der Nitrile 36 und 38 .	55
Schema 3.13: Entfernung der (2-Pyridyl)sulfonyl-Schutzgruppe.	59
Schema 3.14: Synthese des (2-Pyridyl)sulfonylsäurechlorids 169 , sowie die Anbringung der Schutzgruppe auf das 6-Cyanoindol 38 . ^[71]	59
Schema 3.15: Erste erfolgreiche Darstellung des Fast Blue Vorläufers 126 über eine „oxidative“ Heck-Reaktion.	60
Schema 3.16: Mechanistische Beschreibung der „oxidativen“ Kupplung nach <i>Miura et al.</i> ^[56, 77]	65
Schema 3.17: Retrosynthese der Indol-3-carbonsäuren 100/127 .	67
Schema 3.18: Herstellung von 3-Trifluoracetylindol 139 , 1-Benzyl-3-trifluoracetylindol 137 und 1-Benzyl-3-carboxyindol 127 .	68
Schema 3.19: Versuchte Kupplung der Komponenten 36 und 127 .	69
Schema 3.20: Postulierter mechanistischer Verlauf der Heteroanellierung nach <i>Cacchi et al.</i> ^[85]	72
Schema 3.21: Geplante Retrosynthesen zum 6-Cyano-2-vinylindol 102 .	74
Schema 3.22: Retrosynthesen der Anilinderivate 159 und 106 .	75
Schema 3.23: Versuchte Reaktionssequenz zur Darstellung des 4-iod-3-nitrobenzonitrils 160 .	76
Schema 3.24: Darstellung des 3-Amino-4-brombenzonitrils 106 .	76
Schema 3.25: Darstellung des <i>N</i> -(Trifluoracetyl)-3-amino-4-brombenzonitril 154 .	77
Schema 3.26: Darstellung des Alkins 155 .	77
Schema 3.27: Erstmalige Darstellung des Indols 157 .	79
Schema 3.28: Alternative Retrosynthese zum 6-Cyano-2-vinylindol 102 .	80
Schema 3.29: Synthese des offenkettigen Alkins 169 .	81
Schema 3.30: Synthese der offenkettigen Alkine 175/176 .	81
Schema 3.31: Postulierter Katalysezyklus für die direkte 2-Alkylierung von Indolen über eine Norbornen geführte C-H Aktivierung.	84
Schema 3.32: Angepasstes Retrosyntheschema zur Synthese von 6-Cyano-2-vinylindol 102 .	85
Schema 3.33: TBDMS Schützung von 2-Bromethanol 193 und Validierung des <i>Bach</i> -Protokolls.	85
Schema 3.34: Anwendung des <i>Bach</i> -Protokolls.	86
Schema 3.35: Synthese zum Indolderivat 191 sowie geplante Eliminierung zu 102 .	86
Schema 3.36: Retrosynthese der „klassische“ Heck-Route.	88
Schema 3.37: Schützung der indolischen <i>N</i> -H Funktion in 38 mit <i>tert</i> -Butyloxycarbonylanhydrid.	88
Schema 3.38: Synthese der Boronsäure 197 nach <i>Mizuta et al.</i> ^[107]	89
Schema 3.39: Angepasste Retrosynthese der Heck-Reaktion zu 14 .	92
Schema 3.40: Trimethylstannylierung der Verbindung 195 .	92
Schema 3.41: Tributylstannylierung der Verbindung 195 .	94
Schema 3.42: Versuche zum Metall-Halogen-Austausch nach Kumar.	94
Schema 3.43: Übersicht zur Synthese neuer Indolderivate.	95
Schema 3.44: Versuchte Heck-Reaktion unter Verwendung des ungeschützten Indols 202 .	96
Schema 3.45: Retrosynthese des Schlüsselschritts zum Fast Blue-Vorläufer 14 .	103

Schema 3.46: Retrosynthetische Analyse des Kupplungsbausteins 101 .	103
Schema 3.47: Synthese des 4-(2,2-diethoxyethoxy)benzonitrils 214 .	104
Schema 3.48: Synthese des 5-Brombenzofurans 215 .	105
Schema 3.49: Cyanierung von 5-Brombenzofuran 215 .	106
Schema 3.50: Herstellung von <i>trans</i> -Bromiodethen 104 .	106
Schema 3.51: Kupplungsversuche des Benzofurans 101 mit dem <i>trans</i> -Brom-iodethen 104 . ^[118]	107
Schema 3.52: Intramolekulare Heck-Reaktion zum Aufbau des Indolkörpers nach <i>Chen</i> . ^[122]	109
Schema 3.53: Retrosynthese für den Aufbau von FB 13 über eine intramolekulare Heck-Reaktion.	110
Schema 3.54: Wittig-Reaktion zu den Enonen 228 und 105 .	110
Schema 3.55: Erste Durchführung zur intramolekulare Heck-Reaktion mit dem Testsubstrat 2-Iodanilin 180 .	111
Schema 3.56: Amid-Wittig Strategie nach Eitel und Pindur. ^[123]	113
Schema 3.57: Retrosynthese der Amid-Wittig-Route.	114
Schema 3.58: Knoevenagel Reaktion zur Carbonsäure 107 und anschließende Überführung in das Säurechlorid 239 , sowie Wittig-Reaktion zum Ester 238 .	115
Schema 3.59: Retrosynthese des Anilin-Derivats 108 .	116
Schema 3.60: Synthese des Phosphoniumsalzes 245 .	117
Schema 3.61: Versuchte Nitrierung des Phosphoniumsalzes 245 .	117
Schema 3.62: Herstellung des Phosphoniumsalzes 246 .	118
Schema 3.63: Nitrierung des Aromaten 29 .	120
Schema 3.64: Versuchte Reduktion zum Anilin-Derivat 243 .	121
Schema 3.65: Erfolgreiche „Hybrid“-Route.	122
Schema 3.66: Überführung in das Säureamid 250 und anschließende Zyklisierung.	122
Schema 3.67: Amid-Wittig-Reaktion zu 14 .	124
Schema 3.68: Einführung der Amidin-Funktion.	128
Schema 4.1: Übersicht aller bearbeiteten Syntheserouten im Rahmen dieser Arbeit.	132
Schema 4.2: Übersicht zur Julia-Kocienski-Route.	133
Schema 4.3: Synthese des 5-Cyano-2-vinylbenzofurans 36 .	134
Schema 4.4: Übersicht zu den Varianten der „oxidativen“ Heck-Reaktionen.	135
Schema 4.5: Durchführungen zur intramolekularen Heck-Route.	136
Schema 4.6: Übersicht der Syntheseversuche zum 6-Cyano-2-vinylindol 102 .	137
Schema 4.7: Zusammenfassung „klassische“-Heck-Reaktion.	138
Schema 4.8: Synthese der vinylogenen Carbonsäure 107 .	139
Schema 4.9: Amid-Wittig-Sequenz.	140
Schema 4.10: Beispiele für die Implementierung gut zugänglicher Zwischenstufen zum Aufbau verschiedener heteroaromatischer Bausteine.	141
Schema 4.11: Möglicher Syntheseansatz zum MKP-3 Inhibitor 16 .	142
Schema 4.12: Alternative „oxidative“ Heck-Varianten unter Einsatz von indolischen Boronsäuren.	142
Schema 4.13: Ansatz zur „oxidativen“ Kupplung von 6-Cyanoindol 38 mit vinyllischen Boronsäuren bzw. -boraten.	143

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Klassifizierung der Blutwerte (Stadien) nach Binet.....	6
Tabelle 2.1: Beispiele für die Durchführung der „oxidativen“ Heck-Reaktion.	24
Tabelle 2.2: Versuchte „oxidative“ Heck-Reaktionen zu 61	29
Tabelle 2.3: Evaluierung der Substratbreite bei Einsatz des Tosylindols 64 . ^[38a]	30
Tabelle 2.4: Durchführungen zur doppelten Heck-Reaktion an dem Indolderivat 66 . ^[39]	31
Tabelle 2.5: Zugang zu verschiedenen 2-substituierten Indolen. ^[41]	32
Tabelle 2.6: Heck-Reaktion zwischen dem 2-Vinyl-5-brombenzofuran 35 und dem Indolderivat 79	34
Tabelle 2.7: Übersicht über die Syntheseveruche zur Reduktion von Verbindung 97	41
Tabelle 2.8: Versuchte <i>N</i> -Schützung des 2-Amino-4-brombenzaldehyds 98	42
Tabelle 3.1: Hydrierung zum 2-Amino-4-chlorbenzylalkohol 111	47
Tabelle 3.2: Synthese des Acetals 118	51
Tabelle 3.3: Evaluierung unterschiedlicher Basen/Lösungsmittel in der Wittig-Reaktion zu 36	52
Tabelle 3.4: Optimierungsversuche der „oxidativen“ Heck-Reaktion.	57
Tabelle 3.5: Beispiele für die Durchführung der „oxidativen“ Heck-Reaktion mit dirigierender Schutz- gruppe.	58
Tabelle 3.6: Vergleich der relevanten ¹ H/ ¹³ C-Verschiebungen (ppm) der Kupplungsprodukte 120 und 126	61
Tabelle 3.7: Optimierungsarbeit zur Durchführung der „oxidativen“ Heck-Reaktion.....	63
Tabelle 3.8: Beispiele für die Durchführung der „oxidativen“ Kupplung nach <i>Miura et al.</i> . ^[56, 77]	66
Tabelle 3.9: „Oxidative“ Heck-Reaktion nach <i>Muzart et al.</i> . ^[75]	70
Tabelle 3.10: „Oxidative“ Heck-Reaktionen an Furanen nach <i>Zhang et al.</i> . ^[82]	71
Tabelle 3.11: Versuchte Darstellung des Indols 102	78
Tabelle 3.12: Zyklisierungsversuche zum Indolderivat 157	79
Tabelle 3.13: Versuchte Zyklisierung der offenkettigen Alkine 175/176	82
Tabelle 3.14: Übersicht der Iodierungsparameter.	89
Tabelle 3.15: Versuche zur Synthese der FB-Vorläufer über eine Heck-Reaktion.....	96
Tabelle 3.16: Vergleich der relevanten ¹ H/ ¹³ C-Signale (ppm) der Verbindungen 120 , 126 , 14 und 207	99
Tabelle 3.17: Einsatz von <i>trans</i> -Brom-iodethen in einer Kreuzkupplungsreaktion nach <i>Organ et al.</i> . ^[97a]	102
Tabelle 3.18: Übersicht der angewandten Zyklisierungsparameter.	104
Tabelle 3.19: Reaktionsbedingungen der durchgeführten Heck-Reaktion zwischen den Indolen 38 , 99 sowie 201 und (<i>E</i>)-1-Brom-2-iodethen 104	107
Tabelle 3.20: Beispiele für die Durchführung der intramolekularen Heck-Reaktion. ^[123]	109
Tabelle 3.21: Weitere Durchführung zum Vergleich der Reaktivität und Regioselektivität der intramolekularen Heck-Reaktion.	112
Tabelle 3.22: Beispiele für die Durchführung zur Synthese von 2-Vinylindolen. ^[123]	113
Tabelle 3.23: Versuchte Nitrierung des Benzylbromids 244	117
Tabelle 3.24: Versuche zur Reduktion des Phosphoniumsalzes 246	119

Tabelle 3.25: Versuche zur selektiven Monobromierung von 30	120
Tabelle 3.26: Sequenz zur Bildung des Amids 237	123
Tabelle 3.27: Vergleich der NMR-Verschiebungen (ppm).....	125
Tabelle 3.28: Vergleich der IR-Banden (cm^{-1}).	127
Tabelle 3.29: Vergleich der IR-Banden (cm^{-1}).	130

Abkürzungen und Akronyme

abs.	absolutiert
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
ADEQUATE	Adequate sensitivity double-quantum spectroscopy
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
Äq.	Äquivalent(e)
ATP	Adenosintriphosphat
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)- 1,1'-binaphthalen
Bn	Benzyl
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
BQ	<i>p</i> -Benzoquinon
br	breit
Bu	Butyl
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>t</i> -BuLi	<i>tertiär</i> -Butyllithium
Bz	Benzoyl
CaH ₂	Calciumhydrid
Cbz-Cl	Chlorameisensäurebenzylester
CAN	Cer(IV)ammoniumnitrat
CDI	Carbonyldiimidazol
CLL	chronische lymphatische Leukämie
CML	chronische myeloische Leukämie
cy	cyclohexyl
d	doublet
DABCO	1,4-Diazabicyclo-[2.2.2]-octan
DAPI	2-(4-Amidinophenyl)indol-6-carboxamidin
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DHFR	Dihydrofolat-Reduktase
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMF-DMA	<i>N,N</i> -Dimethylformamid-dimethylacetal
dmphen	2,9-Dimethyl-1,10-phenanthrolin
DMSO	Dimethylsulfoxid

DNR	Daunubicin
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)-ferrocen
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)propan
DS	Deformationsschwingung
EDC*HCL	1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid
EE	Essigester
EI	electron impact
ESI	electron spray injection
Et	Ethyl
EtOH	Ethanol
FB	Fast Blue
GC/MS	Gaschromatographie mit gekoppelter Massenspektrometrie
h	Stunden
HPLC	high performance liquid chromatography
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
KHMDS	Kaliumhexamethyl- disilazan
konz.	Konzentriert
KOtBu	Kalium- <i>tert</i> -butanolat
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
L-ASP	L-Asparaginase
LDA	Lithiumdiisopropylamid
<i>m</i>	<i>meta</i>
Me	Ethyl
MeCN	Acetonitril
MeOH	Methanol
min	Minuten
MS	Massenspektrometrie
NH ₄ F	Ammoniumfluorid
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	nuclear magnetic resonance
MOM	Methoxymethyl
n.r.	no reaction
<i>o</i>	<i>ortho</i>
Oct	Octyl
<i>p</i>	<i>para</i>

PCC	Pyridinchlorochromat
Pd/C	Palladium auf Aktivkohleträger
PE	Petrolether
Ph	Phenyl
Phth	Phthalat
PPA	Polyphosphorsäure
ppm	parts per million
PTK	Proteintyrosinkinasen
PTP	Proteintyrosinphosphatasen
RNS	Ribonukleinsäure
RT	Raumtemperatur
s	singulett
Smp.	Schmelzpunkt
SEM-Cl	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl chlorid
t	triplett
TBAF	<i>tert</i> -Butylammoniumfluorid
TBDMS	<i>tert</i> -Butyl-dimethylsilyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoressigsäureanhydrid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
<i>p</i> Tol	<i>para</i> -Tolyl
TPAB	Tetrapropylammoniumbromid
Ts	Tosyl
VS	Valenzschwingung
X	Halogen
ZNS	zentrales Nervensystem
μW	microwave

1 Einleitung

Zwischen 1990 und 2006 hat die Anzahl der jährlichen Krebsneuerkrankungen in Deutschland bei Frauen um 35% und bei Männern um mehr als 80% zugenommen. In Zahlen bedeuten diese Werte, dass in Deutschland jedes Jahr etwa 490.000 Menschen an Krebs erkranken, bei fast der Hälfte aller Betroffenen führt die Erkrankung zum Tod. Aktuell weisen Prognosen auf eine Zunahme der Neuerkrankungen um 30% bis zum Jahr 2050 hin. Der Grund für diesen Anstieg ist vor allem die längere Lebenserwartung^[1].

Die Auswertung der Studie „Krebs in Deutschland 2007/2008“, eine Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., liefert einen detaillierten Überblick über das geschlechtsspezifische und organspezifische Auftreten von Krebs. Männer erkranken häufiger als Frauen, wobei Prostata-, Darm- und Lungen-Krebs ca. 50% aller Krebsneuerkrankungen ausmachen (Abbildung 1.1). Bei Frauen ist Brustkrebs allein für fast ein Sechstel aller Neuerkrankungen verantwortlich^[1a].

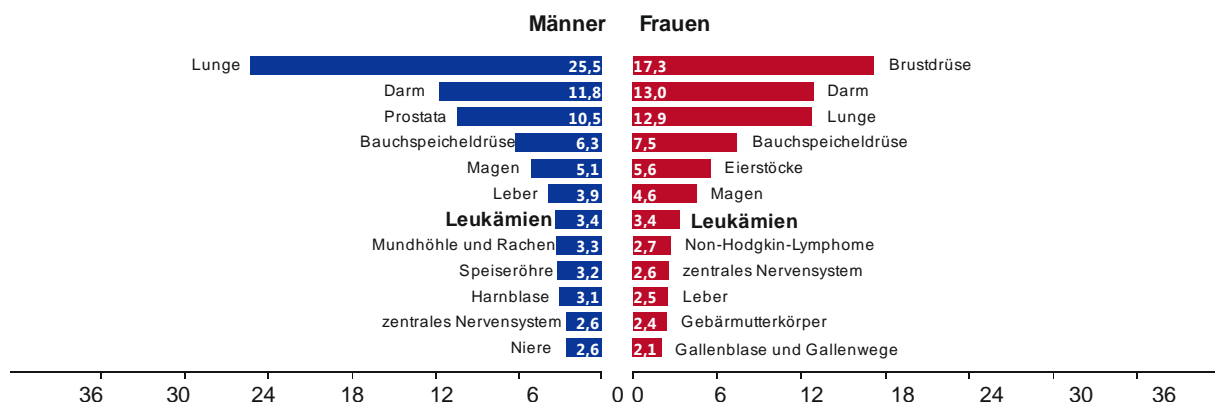


Abbildung 1.1: Die prozentuale Verteilung der Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen (gekürzt).^[1a]

In Abbildung 1.2 ist die Erkrankungsrate nach Alter und Geschlecht gezeigt. Eine Krebserkrankung tritt im Mittel im Alter von 69 Jahren auf. Zudem sind die Hälfte aller Männer und 43% aller Frauen von einer Erkrankung betroffen. Ebenso interessant ist die Beziehung zwischen Alter und der Häufigkeit der Erkrankung. Für Frauen unter 55 Jahren ist das Risiko eine Krebserkrankung zu erleiden höher als für Männer. Dieses Alter stellt eine Art Demarkationslinie dar, da ab hier der männliche Organismus eine deutlich höhere

Anfälligkeit aufweist. Ab dem 70. Lebensjahr ist die Wahrscheinlichkeit an Krebs zu erkranken bei Männern fast doppelt so hoch.^[1a]

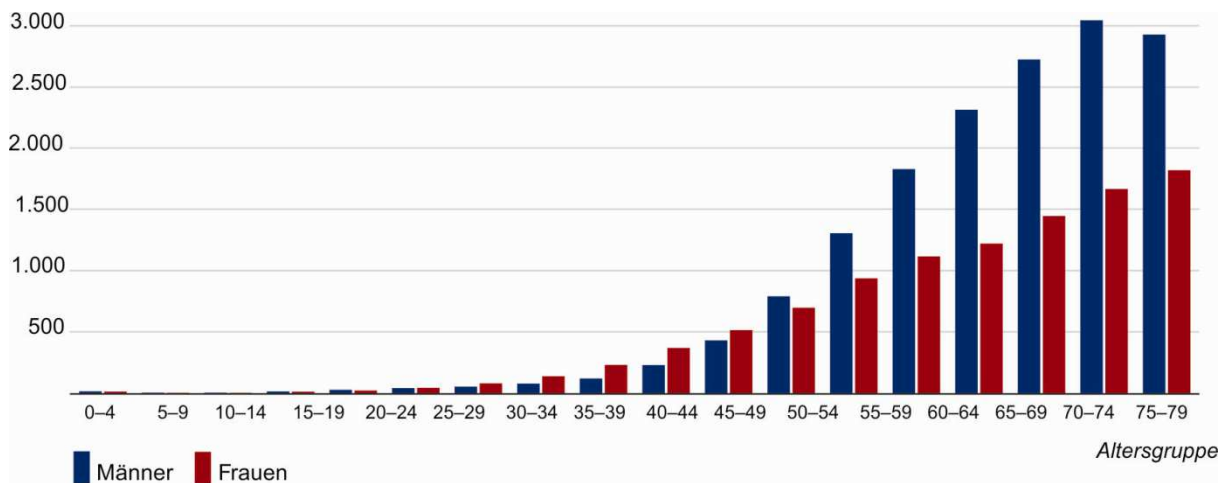


Abbildung 1.2: Erkrankungsrate nach Alter und Geschlecht (je 100.000), ohne Hautkrebs.^[1a]

Aus Abbildung 1.2 ist weiterhin zu entnehmen, dass auch zwischen dem 0. und dem 19. Lebensjahr Krebserkrankungen auftreten, obwohl die Wahrscheinlichkeit deutlich geringer ist im Vergleich zu den hohen bzw. höchsten Altersgruppen. Nicht nur die Häufigkeit unterscheidet sich, sondern auch die Lokalisation der Tumore. Im Kindesalter tritt neben ZNS-Tumoren vor allem Leukämie als häufigste Krebsform auf. Die akute lymphatische Leukämie (ALL) ist mit insgesamt 26.7% die häufigste diagnostizierte Einzeldiagnose, gefolgt von der akuten myeloischen Leukämie (AML) in 4.5% aller Fälle.^[1a] Das Krankheitsbild der Leukämie ist Thema des nächsten Unterkapitels.

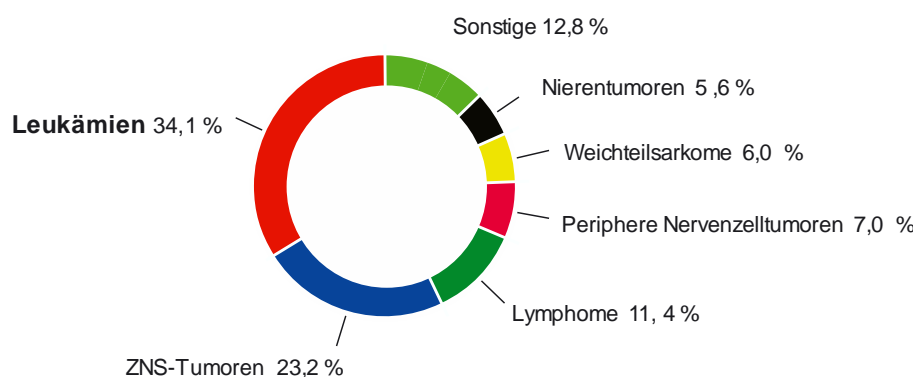


Abbildung 1.3: Prozentuale Verteilung der Krebserkrankungen bei Kindern.^[1a]

1.1 Leukämie

1.1.1 Das menschliche Blut

Ein erwachsener menschlicher Organismus verfügt, je nach Körpergewicht, über fünf bis sechs Liter Blut. Neben vielfältigen Transportaufgaben, zum Beispiel der Abtransport von CO₂ und anderen Stoffwechselprodukten oder die Distribution von Nährstoffen, Sauerstoff und Hormonen, reguliert es auch die Körpertemperatur. Diese kurze Aufzählung beschreibt eindrucksvoll die Aufgaben und somit den Stellenwert des Blutes. Allerdings müssen die verschiedenen Bestandteile des Blutes korrekt zusammengesetzt sein, damit diese Aufgaben ausgeführt werden können. Neben dem Blutplasma (ca. 55%), einer 90%igen wässrigen Lösung aus Proteinen, Salzen und Zuckern, besteht Blut aus zellulären Bestandteilen (44%). Letztere teilen sich zu 99% in Erythrozyten (rote Blutkörperchen) und zu 1% in Thrombozyten (Blutplättchen) und Leukozyten (weiße Blutkörperchen) auf. Thrombozyten werden im Knochenmark gebildet, in der Milz abgebaut und sind für die Blutgerinnung verantwortlich. Leukozyten dienen der Abwehrreaktion und werden weiter unterteilt in Granulozyten (60-70%), Lymphozyten (20-30%) und Monozyten (2-6%). Aufgrund ihrer Fähigkeit Keime abzutöten sind die Granulozyten für die Infektionsabwehr unverzichtbar. Nur ca. 4% der Lymphozyten gelangt, ausgehend von den Bildungsregionen Knochenmark, Lymphknoten und Milz *via* Lymphbahnen ins Blut. Der Rest verbleibt in den Herstellungsregionen (lymphatisches System 70%; Knochenmark 10%) bzw. in anderen Organen. Sie sind verantwortlich für die Bildung von Antikörpern. Die Monozyten bilden zusammen mit den Makrophagen ein hervorragend funktionierendes Abwehrsystem, was fremdartige Proteine oder Peptide/Proteindomänen und kleine Organismen, wie z. B. Bakterien, abtötet und über eine anschließende Antigenbildung die Immunabwehr aufbaut.^[2]

1.1.2 Ursache der Leukämie

Das Wort „Leukämie“ ist griechischen Ursprungs und bedeutet weißes Blut (*leucos*: weiß; -*ämie*, -*häm*: Blut). Dadurch wird dem Umstand Rechnung getragen, dass nur die Bildung intakter Leukozyten betroffen ist.^[2]

In jedem menschlichen Körper sterben permanent Zellen ab und werden durch Mitose von identischen Tochterzellen ersetzt. Analoges gilt natürlich auch für das Blut, wo die Zellerneuerung aus Stammzellen (unreife Vorläuferzellen) im Knochenmark lokalisiert ist.

Liegt nun die Diagnose einer akuten Leukämie vor, so ist der Vorgang der Zellerneuerung gestört. Neben unkontrolliertem und ungehemmtem Zellwachstum kommt es auch zur Ausschüttung von unausgereiften Zellen. Letztere werden als Blasten bezeichnet und sind nicht in der Lage ihre Funktion auszuführen. Deren ungehemmtes Wachstum verdrängt die intakten Blutzellen und führt bei Betroffenen zu ersten Symptomen. Der Rückgang bei den Granulozyten führt zu einer gesteigerten Infektionsneigung, bei den Erythrozyten zu Anämie und bei den Thrombozyten treten Blutungen auf. Im Falle einer chronischen Leukämie sind die Symptome ähnlich.

1.1.3 Arten der Leukämie

Die Einteilung der Leukämie in ihre Unterarten erfolgt nach einem akuten oder chronischen Verlauf, sowie der Herkunft der ausgeschütteten Blasten. Hierbei wird zwischen lymphatischer und myeloischer (Myelopoese; Teil des blutbildenden Systems, der für die Produktion von Granulozyten und Monozyten verantwortlich ist) Leukämie differenziert. Daraus ergeben sich die nachfolgend aufgeführten vier Unterarten:

1) akute lymphatische Leukämie (ALL)

Bei der ALL ist die Zellreihe der Lymphozyten betroffen, sie tritt hauptsächlich im Kindesalter auf.

2) chronische lymphatische Leukämie (CLL)

Betroffen sind vor allem Menschen ab dem 50. Lebensjahr.

3) akute myelotische Leukämie (AML)

Ist die bei Erwachsenen am häufigsten vorkommende Art. In diesem Fall sind die Monoblasten vermehrt.

4) chronische myelotische Leukämie (CML).

Tritt vor allem bei Erwachsenen ab dem 60. Lebensjahr auf.^[2]

1.1.3.1 Symptome

Die Varianten der Leukämie führen zu teils unterschiedlichen oder gemeinsamen, teils stärker oder schwächer ausgeprägten Symptomen. Für eine vorteilhafte Beschreibung der Symptome bietet sich eine kurze Einteilung in akute und chronische Leukämien an. Die Begleiterscheinungen bei einer Erkrankung mit einer akuten Form der Leukämie sind Anämie

und eine daraus resultierende Leistungsminderung, Atemnot bei geringer Anstrengung, Blutungen die nur schwer stillbar sind, Schwindel und Fieber. Neben geschwollenen Lymphknoten kann es auch zu Vergrößerungen der Leber und Milz kommen. Die chronischen Leukämien unterscheiden sich in ihrem Verlauf zunächst grundlegend. Durch die langsame Ausbreitung werden viele Symptome nicht erkannt bzw. nicht als solche wahrgenommen. Erst in einem fortgeschrittenen Stadium werden vergleichbare Merkmale erkennbar bzw. diagnostiziert.^[2]

1.1.4 Therapie

Eine unbehandelte Leukämieerkrankung führt ausnahmslos nach Wochen oder Monaten zum Tod. Die Basis der therapeutischen Behandlung der Leukämie ist nach wie vor die Behandlung mit Zytostatika (griechisch *Cyto* = Zelle und *statik* = anhalten). Allerdings kann sie, wenn es das Krankheitsbild erlaubt (demnach auch Unterschiede zwischen den akuten und chronischen Formen), durch andere Therapiemöglichkeiten ergänzt oder sogar komplett ersetzt werden. Hierzu zählen die Strahlenbehandlung, die Verabreichung von Zytokinen, Antikörpern, Signalübertragungshemmern (z.B. Thyrosinkinase- oder Phosphatase-Inhibitoren, siehe Kapitel 1.3.1) oder die Knochenmark-/Blutstammzellen-transplantation (Kapitel 1.1.6).^[2]

In der Chemotherapie werden Zytostatika eingesetzt, deren Medikation erfolgt entweder in einer Monotherapie oder in einer Kombinationstherapie. Der Wirkungsmechanismus basiert auf einem Eingriff in den Zellteilungsmechanismus, über Schädigung der DNA (z.B. Chromosomenaberrationen) oder durch Beeinflussung der Mitose/Meiose (Unterbindung der Ausbildung des Spindelapparates). Zytostatika wirken daher jedoch nicht hoch selektiv, d. h. es werden auch gesunde Zellen angegriffen die eine hohe Zellwachstumsrate aufweisen, wie Haarwurzel- und Schleimhautzellen. Da aber Leukämiezellen eine permanente Vervielfältigung aufweisen, werden hauptsächlich diese in ihrem Wachstum gehemmt.^[2]

Für die Variationen der akuten Leukämie (ALL und AML) unterscheidet man im Allgemeinen zwischen der Induktionstherapie und der Postremissionstherapie. Ziel der ersteren ist die vollständige Beseitigung (Vollremission) bzw. eines Großteils (Teilremission) aller Symptome. Indikatoren hierfür sind normalisierte Werte für Blutbild und Knochenmark. Im Anschluss erfolgt im Rahmen der Postremissionstherapie entweder eine Dauerbehandlung

(Erholungstherapie) oder eine/mehrere Chemotherapien bzw. sogar Stammzellentransplantationen. Die genaue Vorgehensweise hängt vom Leukämie-Typ ab.^[2]

Die ALL und AML werden hauptsächlich durch Zytostatika medikamentös behandelt, allerdings wird bei der ALL auch vermehrt die Strahlentherapie eingesetzt. Diese eignet sich besonders für Körperregionen, die für eine Chemotherapie schlecht oder gar nicht zugänglich sind. Dies ist vor allem bei Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) der Fall, da viele Zytostatika die Blut-Hirn-Schranke nicht überwinden können. Die Dauer einer Behandlung wird im Schnitt auf drei Jahre beziffert.^[2]

Da der Verlauf der chronischen Leukämien (CLL und CML) als schleichend zu bezeichnen ist, ist auch die entsprechende Behandlung langfristig aufgebaut. Nicht selten erfolgt nach der ersten Diagnose (besonders bei CLL) keine Therapie. Grund hierfür ist eine systematische Klassifizierung der Blutwerte nach *Binet* und *Rai*^[3] (Tabelle 1.1). Ein Behandlungsbeginn ist meist erst erforderlich, wenn die Blutwerte das Stadium C (Tabelle 1.1) nach Binet erreichen. In diesem Fall wird wie bereits oben beschrieben mit Zytostatika, teilweise in Kombination mit kortikoiden Präparaten behandelt.

Tabelle 1.1: Klassifizierung der Blutwerte (Stadien) nach Binet.

Stadium	Befund	Untergruppe
A	Lymphozytose mit Befall von weniger als 3 Lymphknotenregionen an Hals, Leiste, Leber oder Milz	A(0) keine vergrößerten Knoten
		A(I) vergrößerte Knoten
		A(II) Leber-/Milzvergrößerung
B	3 oder mehr der o. g. Lymphknotenregionen befallen	B(I) keine vergrößerten Knoten B(II) Leber-/Milzvergrößerung
C	Anämie (Hb < 10 g/dl) oder Thrombozytopenie (Thrombozyten < 100/nl)	C(III) Anämie
		C(IV) Thrombozytopenie

Die Behandlungsdauer der CLL umfasst meistens mehrere Jahre.

Die CML nimmt unter allen Leukämieformen eine Sonderstellung ein, da durch die medikamentöse Weiterentwicklung in diesem Bereich die größten Fortschritte erzielt werden konnten. Nicht zuletzt konnte dieser Erfolg durch eine umfassende Kenntnis des *modus operandi* erzielt werden. Über 90% der Betroffenen verfügen über das sogenannte Philadelphia Chromosom (verkürztes Chromosom 22), welches durch eine Translokation, also einer Chromosomenmutation, bei der ein Chromosomenabschnitt übertragen wird, zwischen den Chromosomen 9 und 22 entstehen kann. Genauer gesagt handelt es sich dabei um das Gen

einer Tyrosinkinase von Chromosom 9, mit einem Teil des BCR-Gens (engl.: *breakpoint cluster region*) auf Chromosom 22. In Folge dessen produzieren die Leukämiezellen ein neues Protein (Fusionsprotein BCR-ABL), welches aus zwei Bruchstücken zusammengesetzt ist. Dieses Fusionsprotein besitzt die Funktion einer aktivierten Tyrosinkinase, im Vergleich zu ABL und sendet den Zellen falsche Wachstumssignale. Der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib (Glivec, Abbildung 1.4) der die Kinaseaktivität im Fusionsprotein BCR-ABL herabsetzt und damit unkontrollierte, über Phosphorylierung vermittelte Wachstumssignale reduziert, stellt den derzeit wichtigsten Wirkstoff im Rahmen moderner Therapieansätze neben der klassischen Chemotherapie dar.^[2]

1.1.5 Chemotherapie

Tyrosinkinaseinhibitoren

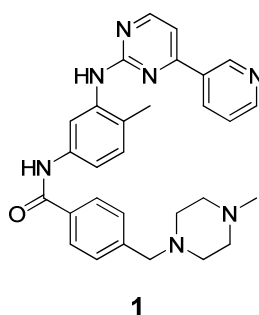


Abbildung 1.4: Strukturformel von Imatinib **1** (Gleevec).

Imatinib^[4] **1** (Abbildung 1.4) ist ein Tyrosinkinase Hemmstoff, der die Aktivität von Tyrosinkinasen hemmt und dabei selektiv für BCR-ABL, ABL oder c-Kit ist. Auf molekularer Ebene gelingt dies durch kompetitive Blockierung der ATP-Bindungsstelle der Kinasen, die Übertragung eines Phosphatrestes auf das Substrat ist somit nicht mehr möglich. Es werden zwar teilweise auch weitere Kinasen gehemmt, allerdings besitzen diese im Vergleich zu BCR-ABL andere Signalwege, sodass zelluläre Abläufe nur geringfügig beeinträchtigt werden. Leukämiezellen oder Krebszellen sind jedoch erheblich von der BCR-ABL-Kinase-Aktivität abhängig und werden somit in Funktion und Reproduktion erheblich gestört. Den Erfolg verdankt Imatinib seiner besseren Verträglichkeit. Übelkeit, Erbrechen, Muskelkrämpfe und -schmerzen, erhöhte Leberwerte sind ebenso bekannt, wie Ödeme und

Hautveränderungen. Allerdings wurde im Tierversuch Teratogenität festgestellt, weswegen auf eine Medikation während der Schwangerschaft verzichtet werden sollte.

Bei Unverträglichkeiten oder sogar Resistenzen kann die Therapie mit Dasatinib^[5] **2** oder Nilotinib^[6] **3**, Tyrosinkinasehemmstoffe der 2. Generation (Abbildung 1.5), fortgeführt werden.

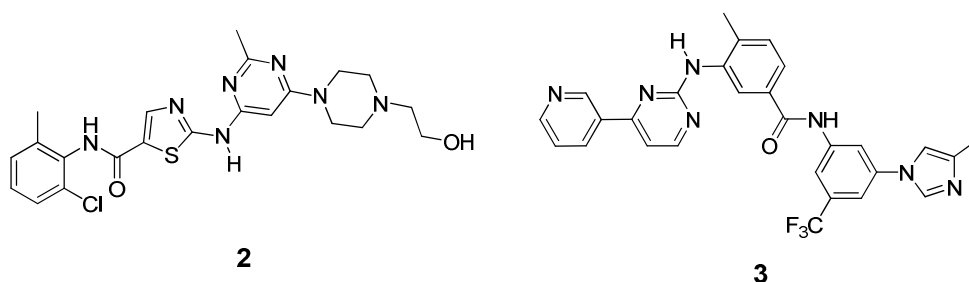


Abbildung 1.5: Strukturformeln von Dasatinib **2** und Nilotinib **3**.

DNA-Interkalatoren

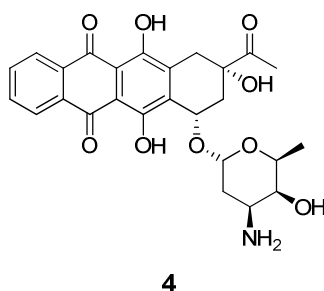
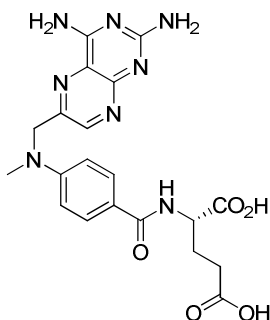


Abbildung 1.6: Strukturformel von Daunorubicin **4**.

Daunorubicin^[7] **4** (DNR, Abbildung 1.6) ist ein Beispiel für ein Zytostatikum, welches im Verlauf der Kombinationschemotherapie Anwendung findet. Aufgrund seiner planaren Struktur, wirkt DNR als DNA-Interkalator. Die Einlagerung zwischen den Nukleinbasen verhindert die Transkription von DNA zur RNA und somit die Zellteilung. Darüber hinaus kann es aufgrund seiner chinoiden Struktur Redox-Reaktionen eingehen. Dabei bildet sich ein DNR-Radikal, welches Elektronen auf Sauerstoff-Moleküle überträgt. So entstehen Superoxid- und Hydroxyl-Radikale, welche DNA-Strangbrüche induzieren. Die hohe Konzentration von Sauerstoff und Eisen (Katalysator) im Herzmuskel begründet die Kardiotoxizität von DNR. Aufgrund der unspezifischen Wirkungsweise als DNA-Interkalator, werden alle Körperregionen nachteilig beeinflusst, welche über ein starkes Zellwachstum verfügen wie die Schleimhäute, Haarwurzeln aber auch die Blutbildung. Letzteres begründet die Medikation im Rahmen der Leukämietherapie.

Folsäure-Antagonisten

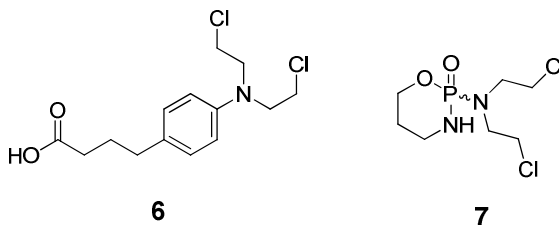


5

Abbildung 1.7: Strukturformel von Methotrexat 5.

Methotrexat^[8] 5 (Abbildung 1.7) wird ebenfalls als Zytostatikum in der Kombinationschemotherapie eingesetzt. Als Folsäure-Antagonist inhibiert es kompetitiv und reversibel das Enzym Dihydrofolat-Reduktase (DHFR). Die Medikation erfolgt hauptsächlich bei schwerer Erkrankung. Bekannte Nebenwirkungen betreffen den Magen-Darm-Trakt, die inneren Organe (Schädigung der Lunge, Niere, Leber, Blase etc.) und das ZNS.

Alkylantien



6

7

Abbildung 1.8: Strukturformeln von Chlorambucil 6 und Cyclophosphamid 7.

Chlorambucil^[3a, 9] 6 und Cyclophosphamid^[10] 7 (Abbildung 1.8) sind zytostatisch wirkende Immunsuppressiva. Beide werden zur Gruppe der Alkylantien gerechnet, welche eng verwandt mit der Stoffgruppe der Stickstoff-Loste (chlorierte stickstoffhaltige Verbindungen; Namensgebung durch Wilhelm Lommel und Wilhelm Steinkopf) sind. Ihre Wirkung beruht auf der Übertragung von Alkylresten auf Nukleinsäuren, was zu Mutationen und dadurch zu einem Verlust der Funktion führt. Ein weiterer wichtiger Wirkmechanismus von 6 besteht in der Quervernetzung von DNA- oder RNA-Strängen. Vor allem bei der DNA ist diese Wirkung verheerend, da gepaarte DNA-Stränge ihre Matrizenfunktion einbüßen und somit

keine Replikation mehr stattfinden kann. Bei solchen irreversiblen Schäden am Erbgut folgt die Apoptose (Zelltod).

Nukleotid Analoga

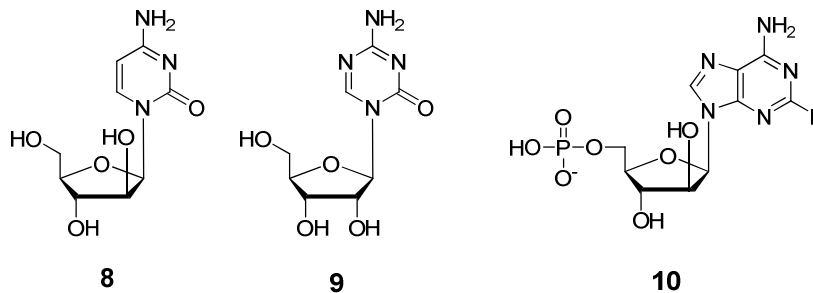


Abbildung 1.9: Strukturformeln von Cytarabin **8**, Azacitidin **9** und Fludarabin **10**.

In Abbildung 1.9 ist eine Übersicht der gängigsten Nukleotid-Analoga gegeben. Dabei handelt es sich um Cytarabin^[11] **8** (Cytidin Isomer), Azacitidin^[12] **9** (Cytidin Analogon) und das Fludarabin^[13] **10** (Adenosin Analogon). Letzteres wird im Folgenden näher erläutert. Nach intravenöser Einnahme wird Fludarabin enzymatisch zunächst zu Fluoradenin umgesetzt und weiter zu Fluoro-ATP umgewandelt, was der eigentlich aktiven Spezies entspricht. Der Wirkungsmechanismus beruht hauptsächlich auf der Hemmung der Proteinsynthese durch einen Eingriff in den ATP-abhängigen Zellstoffwechsel. Als Resultat erfolgt eine indirekte Beeinflussung der Ribonukleotidreduktase und der DNA-Polymerase^[14], aufgrund einer Reduktion der zellulären Enzymkonzentration. Darüber hinaus kann Fluoro-ATP auch in die DNA eingebaut werden, was schließlich über Kettenabbruchreaktionen zur Apoptose führt. Neben den bekannten Nebenwirkungen von Zytostatika wie Übelkeit, Schwächegefühl, erhöhte Anfälligkeit für Infekte und Fieber treten auch Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie auf.

L-Asparaginamidohydrolase

Die L-Asparaginase (L-ASP) bzw. die L-Asparinasen sind Enzyme, die den hydrolytischen Abbau von Asparagin zu Asparaginsäure und Ammoniak katalysieren.^[15] Als Folge sinkt der Blutspiegel der Aminosäure.^[16] In gesunden Zellen wird durch die L-Asparagin-Synthase aus Asparaginsäure und Glutamin Asparagin erzeugt, sie sind demnach autark. Leukämiezellen hingegen sind von einer äußeren Zufuhr abhängig.^[17] Der Mangel an Asparagin führt somit nur in Leukämiezellen zur Apoptose.

Das Zytostatikum L-Asparaginase ist zwar ein wirksames Chemotherapeutikum, allerdings treten auch Nebenwirkungen auf. Neben Pankreatitis (griechisch *pánkreas* „Bauchspeicheldrüse“, *-itis* für „Entzündung“), Hepatitis, Hyperglykämie sowie allergischen Reaktion können auch Gerinnungsveränderungen auftreten. Ungeachtet des Nebenwirkungsspektrums wird die Therapie mit L-ASP aufgrund der Effektivität gefördert.

1.1.6 Die Knochenmark-/periphere Stammzellentransplantation

Bevor eine Transplantation erfolgen kann, muss Remission erreicht werden. Mehrere Chemotherapie-Zyklen sind deshalb im Vorfeld zu durchlaufen, teilweise sogar Ganzkörper-Bestrahlungen (Konditionierung). Für den Patienten ist die Knochenmark- bzw. die Stammzellentransplantation häufig die einzige Methode um geheilt zu werden. Bei beiden Varianten ist die Gewinnung von Stammzellen notwendig. Bei ersterer werden sie aus dem Knochenmark und bei zweiterer aus dem Blut gewonnen. Die Knochenmarktransplantation ist das ältere der beiden Verfahren und wurde in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts als Standardtherapie eingeführt. Dem Patient oder Spender wird dabei über einen chirurgischen Eingriff etwa ein Liter Knochenmarkblut (hohe Konzentration an Stammzellen) aus dem Beckenknochen entnommen. Im Vergleich dazu, ist die periphere Stammzellentransplantation wesentlich einfacher. Hierfür wird zunächst der Spender einer Art „Kur“ unterzogen. Durch die Verabreichung eines Wachstumsfaktors (G-CSF) wird eine Anreicherung der Stammzellen im Blut gefördert. Nötig ist dies aufgrund der natürlich geringen Konzentration von Stammzellen im Blut und der hohen Anzahl an Stammzellen für eine erfolgreiche Transplantation. Zur Gewinnung der Stammzellen wird das Blut zentrifugiert (Blutzell-Separator), die Stammzellen abgetrennt und das verbliebene Blut wieder zurückgeführt. Für eine ausreichende Menge muss diese Prozedur 5-6 Mal (5-6 Stunden) wiederholt werden. Der enorme Vorteil dieser Methode liegt zum Einen in der ambulanten Durchführung, zum Anderen in der deutlich rascheren Erholung der Stammzellenkonzentration beim Spender. Welche der beiden Varianten letztendlich zum Einsatz kommt, hängt neben der Leukämie-Art auch von der Übereinstimmung zwischen Patient und Spender sowie individuellen Faktoren ab. Der Möglichkeit auf vollständige Heilung stehen auch viele Risiken gegenüber. In seltenen Fällen wachsen die transplantierten Zellen nicht an und es kommt zu keiner Bildung von Blutzellen. Weit häufiger ist jedoch, dass die zusammen mit den Stammzellen übertragenen Immunzellen des Spenders den Körper des Wirts als fremd erkennen und

angreifen (*graft versus host disease*, GvHD). Betroffen sind hiervon vor allem Haut, Leber und Darm. Diese Komplikation kann allerdings gut therapiert werden. Eine weitere Immunreaktion im Anschluss an eine Transplantation ist der Transplantat gegen Leukämie Effekt (*graft versus Leukämie*, GvL). In diesem Fall wenden sich die Zellen des Transplantats gegen mögliche restliche Leukämiezellen des Patienten und unterstützen so die stark verminderte Immunabwehr. Dieser nützliche Effekt erlangt zunehmende Bedeutung und wird deshalb auch verstärkt als Therapieform in Erwägung gezogen. Dabei werden dem Betroffenen zusätzlich Lymphozyten des Spenders übertragen (Donor Lymphozyten Transfusion, DLT) was eine erzwungene Abwehrreaktion hervorruft. Da eine Vollremission bei dieser Methode keine grundlegende Voraussetzung ist, ist auch die Intensität der Chemotherapie deutlich geringer. Daraus resultiert eine direkte Abschwächung des Nebenwirkungsspektrums, was diese Anwendung noch attraktiver erscheinen lässt. Jedoch ist auch eine transplantationsbedingte Mortalität bekannt.^[1a]

1.2 Fast Blue als Leitstruktur

Otto Dann vom Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie der Universität Erlangen-Nürnberg präsentierte in den 1970er und 1980er Jahren eine breite Fülle an Diamidinverbindungen, welche trypanocide (Aktiv gegen Erreger der westafrikanischen Schlafkrankheit, den Trypanosomen) und antileukämische Wirksamkeit aufweisen.^[18] Die potenteste Entdeckung auf dem Gebiet der Trypanocide stellt die Synthese von 2-(4-Amidinophenyl)indol-6-carboxamidin **11** (DAPI, Abbildung 1.10) dar.^[18a, 18f]

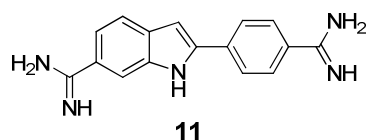


Abbildung 1.10: Strukturformel von DAPI **11**.^[18a, 18f]

Dieses Molekül weist, aufgrund einer festen, spezifischen und reversiblen Bindung an Desoxyribonukleinsäuren, eine hervorragende Wirksamkeit gegen die Erreger der Schlafkrankheit auf und wird darüber hinaus auch als Fluoreszenzmarker eingesetzt.^[18a, 18f, 19]

DAPI **11** bindet bevorzugt an AT-reiche Regionen in der kleinen Furche der DNA. Darüber hinaus kann bei Verwendung von DAPI **11** selektiv zwischen Mitochondrien-RNA von Kern-DNA unterschieden werden. Voraussetzung hierfür ist die kurzwellige Emission bei

Anlagerung von DAPI an die einsträngige RNA (461 nm bei DNA, 400 nm bei RNA). Durch die mögliche Unterscheidung von angefärbter DNA und RNA gilt DAPI **11** als DNA selektiv und wird bevorzugt zur Untersuchung von DNA eingesetzt.^[19-20]

Des Weiteren gelang *Otto Dann* die Synthese von Bisbenzofuranen wie **12** (Abbildung 1.11), welche eine ausgeprägte antileukämische Wirksamkeit besitzen, aber deren antitrypanocide Eigenschaften schwächer ausgeprägt sind.

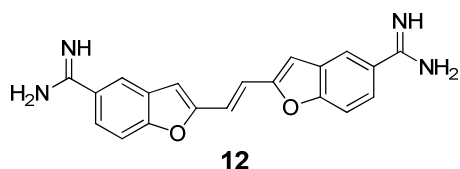


Abbildung 1.11: Beispiel für ein Bisbenzofuran **12**.^[18b]

Dann folgert dies aus einer spezifischeren und festeren Anlagerung des Indolteils von DAPI **11** an DNA. Das Molekül Fast Blue **13** (FB) stellt den Versuch dar, die vorteilhaftesten Eigenschaften aus beiden eben vorgestellten Molekülklassen zu verbinden und gegebenenfalls zu übertreffen.^[18b]

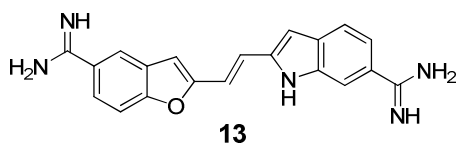


Abbildung 1.12: Strukturformel von Fast Blue **13**.

Die Ergebnisse zur Evaluierung der biologischen Aktivität zeigen, dass Fast Blue **13** (Abbildung 1.12) zwar die Eigenschaften beider Substanzklassen in sich vereint, allerdings in unterschiedlicher Ausprägung. Während die trypanocide Aktivität deutlich vermindert ausgeprägt ist, konnte eine hervorragende antileukämische Wirksamkeit nachgewiesen werden.^[18b, 18c, 18e]

1.3 Neuer Anwendungsbereich von Fast Blue und dessen Vorstufe

Die Gruppe um *John Lazo et al.*^[21] untersuchte den Einsatz von Heteroaromaten, vorzugsweise auf Benzofuran- und Indolbasis, als Protein-Kinase-Phosphatase Inhibitoren.

Dabei wurde unter anderem auch FB und dessen Vorläufer das Biscyanid **14** (Abbildung 1.13) im Rahmen dieser Studie getestet.

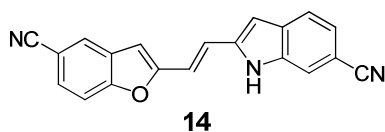


Abbildung 1.13: Struktur des FB-Vorläufers **14**.

Nach einer kurzen Beschreibung über die Funktion von Protein-Kinase-Phosphatasen werden die Ergebnisse der Studie vorgestellt.

1.3.1 Funktion von Protein-Kinase-Phosphatasen

Bei der Aufrechterhaltung vieler natürlicher Zellfunktionen spielt die präzise Regulierung der Phosphorylierungsstufe von Proteinen, welche an verschiedenen Signaltransduktionswegen beteiligt sind, eine entscheidende Rolle. Insbesondere die Phosphorylierung von Tyrosin-Seitenketten beeinflusst eine Vielzahl an biologischen Schlüsselprozessen^[21].

Proteintyrosinkinasen (PTK) und -tyrosinphosphatasen (PTP) sind dabei die beiden entscheidenden Enzymklassen, welche eine dynamische Kontrolle der zellulären Antwort auf externe Reize gewährleisten. Bei PTK handelt es sich um Enzyme, welche die (reversible) Phosphorylierung von Tyrosin-Resten katalysieren, wohingegen PTP die Dephosphorylierung katalysieren. Durch die Phosphorylierung wird die Aktivität der Proteine erheblich beeinflusst, weshalb PTK und PTP eine Schlüsselfunktion bei der Signalübertragung einnehmen. Die große Anzahl von mehr als 500 Kinasen und mehr als 100 Phosphatasen zeigt die Vielfältigkeit und essentielle Bedeutung dieser Enzyme im Menschen. Die anormale Aktivität einzelner Kinasen oder Phosphatasen wird mit der Pathogenese unterschiedlicher Krankheiten in Verbindung gebracht. Aufgrund dessen erforscht die pharmazeutische Industrie schon seit Jahren Kinase-Inhibitoren zur Behandlung von Krankheiten, wie zum Beispiel Krebs.^[22]

Obwohl Phosphatasen als Regulatoren der Proliferation, Differenzierung und Apoptose von Zellen fungieren, wurden sie lange Zeit als therapeutische *Targets* unterbewertet. Jedoch sind PTP sowohl bei Wachstumsprozessen wie auch Krankheiten einschließlich Krebs, Diabetes, Hyperlipidämie und Entzündungen maßgeblich beteiligt.^[1b]

2001 wurden 107 humane Proteintyrosinphosphatase-Gene, welche für 81 katalytisch aktive PTP codieren, identifiziert. Diese lassen sich in vier Subklassen unterteilen: Klassische Phosphotyrosin spezifische PTP, Cdc25 Phosphatasen, PTP mit niedrigem Molekulargewicht und zweifach spezifische Phosphatasen^[21, 23].

Die Mitogen-activated Protein Kinase Phosphatase-1 (MKP-1) und MKP-3 gehören zu der Familie der zweifach spezifischen Phosphatasen. Die Hauptfunktion von MKP-1 besteht in der Desaktivierung der Mitogen-activated Protein Kinasen (MAPK, z. B. p38, JNK und Erk) durch Dephosphorylierung.^[24] Darüber hinaus wird sie mit humanen Depressionen sowie Neoplasie assoziiert. MKP-1 ist in Prostata-, Brust-, Magen und Nierenkrebs überexprimiert und stellt somit ein potientes therapeutisches Target für die Krebsbehandlung dar.^[21]

Lazo *et al.*^[21] synthetisierten jedoch, ausgehend von der Leitstruktur **16** (bereitgestellt durch das U. S. National Cancer Institute), einem zuvor identifizierten MKP-3 Inhibitor, eine Auswahl an möglichen Inhibitoren (Abbildung 1.14), darunter befinden sich zudem FB **13** (Abbildung 1.12) und dessen Vorläufer **14** (Abbildung 1.13).

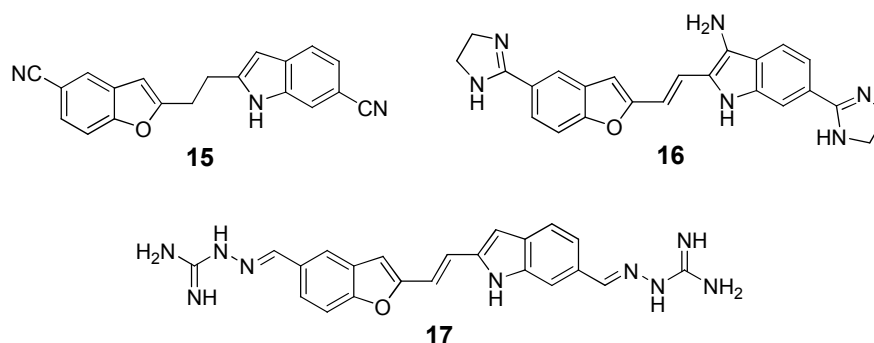


Abbildung 1.14: MKP-3 Inhibitor **16** und einige neu synthetisierte mögliche Inhibitoren.

Aufgrund der 36%igen Übereinstimmung der gesamten Aminosäuresequenz, sowie einer 82%igen Übereinstimmung der 11 Aminosäuren innerhalb der aktiven Zentren der humanen MKP-3 und humanen MKP-1 wurde eine Inhibition von MKP-1 durch **16** und analogen Verbindungen vermutet. Die mögliche Inhibition von MKP-3 und MKP-1 wurde durch *in-vitro* Tests untersucht. Leider konnten aufgrund von erheblichen Syntheseproblemen keine weiteren Quantitäten der Verbindung **16** für weitere Untersuchungen bereitgestellt werden.^[21] Strukturanaloga, welche sowohl das Benzofuran- als auch das Indolfragment beinhalten, wurden für die Fortführung der Tests hergestellt.

Darunter auch das Bisaminoguanidin **17**, welches MKP-1 und MKP-3 in *in-vitro* Tests mit IC₅₀ Werten zwischen 50-100 µM, sowie PTP1B mit einem IC₅₀-Wert von 81 µM inhibiert. Der sehr guten Aktivität steht demnach eine geringe Selektivität gegenüber.^[21]

Fast Blue **13** hingegen, hemmt MKP-3 selektiv mit einem IC₅₀ Wert von 73 µM, wohingegen MKP-1 mit einem IC₅₀-Wert >100 praktisch nicht inhibiert wird.

Die synthetische Vorstufe **14** von Fast Blue zeigt eine noch wirksamere Inhibition der zweifach spezifischen Phosphatase MKP-1 mit einem IC₅₀-Wert von 28 µM. Hingegen wird die MKP-3 mit einem IC₅₀-Wert von >400 µM praktisch nicht inhibiert. Die Eigenschaft als hoch aktiver und selektiver Inhibitor belegt und unterstreicht die enorme pharmazeutische Attraktivität dieser Verbindungsklasse.^[21]

Auch die reduzierte Form **15** inhibiert MKP-1, jedoch mit einem IC₅₀-Wert von 47 µM. Die Verbindungen **14** und **15** zeigen keine Inhibition von MKP-3. Weitere Untersuchungen zeigten, dass **14** als ein selektiver, reversibler Inhibitor, der MKP-1 nicht durch Oxidation des katalytischen Cysteins inaktiviert, fungiert.^[21]

Fast Blue **13** und dessen Vorläufer **14** sind hochwirksame biologisch aktive Verbindungen. Die Breite der verifizierten Aktivitäten, vor allem die Wirksamkeit gegen Leukämie, die Erreger der Schlafkrankheit (nur FB), die Hemmung der MKP-1 (**14**) sowie der MKP-3 (FB), zeigen das enorme Potential der Verbindungen **13** und **14**. Um als Leitstruktur zur Entwicklung neuer Medikamente etabliert zu werden, ist ein schneller und effizienter Syntheseweg unabdingbar. Im nachfolgenden Kapitel wird zunächst die Erstsynthese nach *Otto Dann* beschrieben. Im weiteren Verlauf werden die bisherigen alternativen Synthesestrategien vorgestellt.

2 Stand der Forschung

Das folgende Kapitel beschreibt verschiedene Ansätze zur Synthese von Fast Blue **13**. Begonnen wird mit der einzigen literaturbekannten Synthese von *O. Dann*.^[18b, 18c, 18e] Die sich anschließenden Routen wurden im Arbeitskreis *Prof. Reggelin* entwickelt.

2.1 Die erste Synthese von Fast Blue nach *Otto Dann*

Anfang der 70er Jahre des vorherigen Jahrhunderts wurde von *Otto Dann* eine Vielzahl aromatischer Diamidine im Rahmen der Leukämieforschung hergestellt. Darunter auch die Indolverbindung Fast Blue **13** (Abbildung 2.1).^[18b, 18c, 18e]

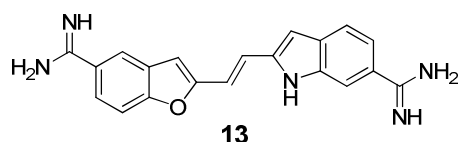
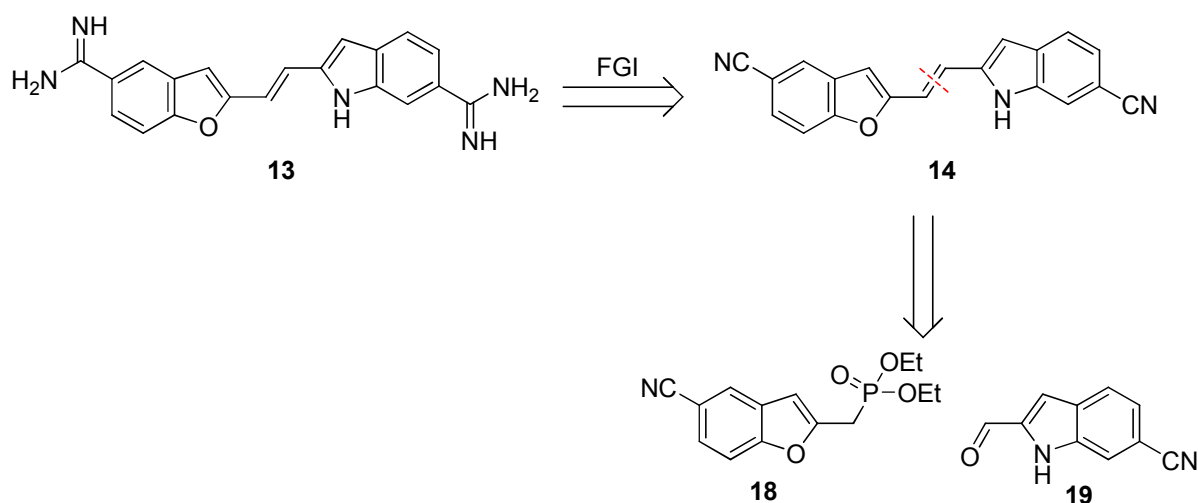


Abbildung 2.1: Fast Blue **13**.

2.1.1 Retrosynthese nach *Dann*

Die retrosynthetische Analyse von Fast Blue **13** nach *Dann* begann mit einer Umwandlung der Amidyl-Gruppen von **13** in Cyanidgruppen zur Verbindung **14** (Schema 2.1). Im weiteren retrosynthetischen Verlauf formulierte *Dann* eine Wittig-Horner-Reaktion als zentralen Reaktionsschritt der zu dem Benzofuran **18** sowie dem Indolderivat **19** führte.^[18b, 18c, 18e]

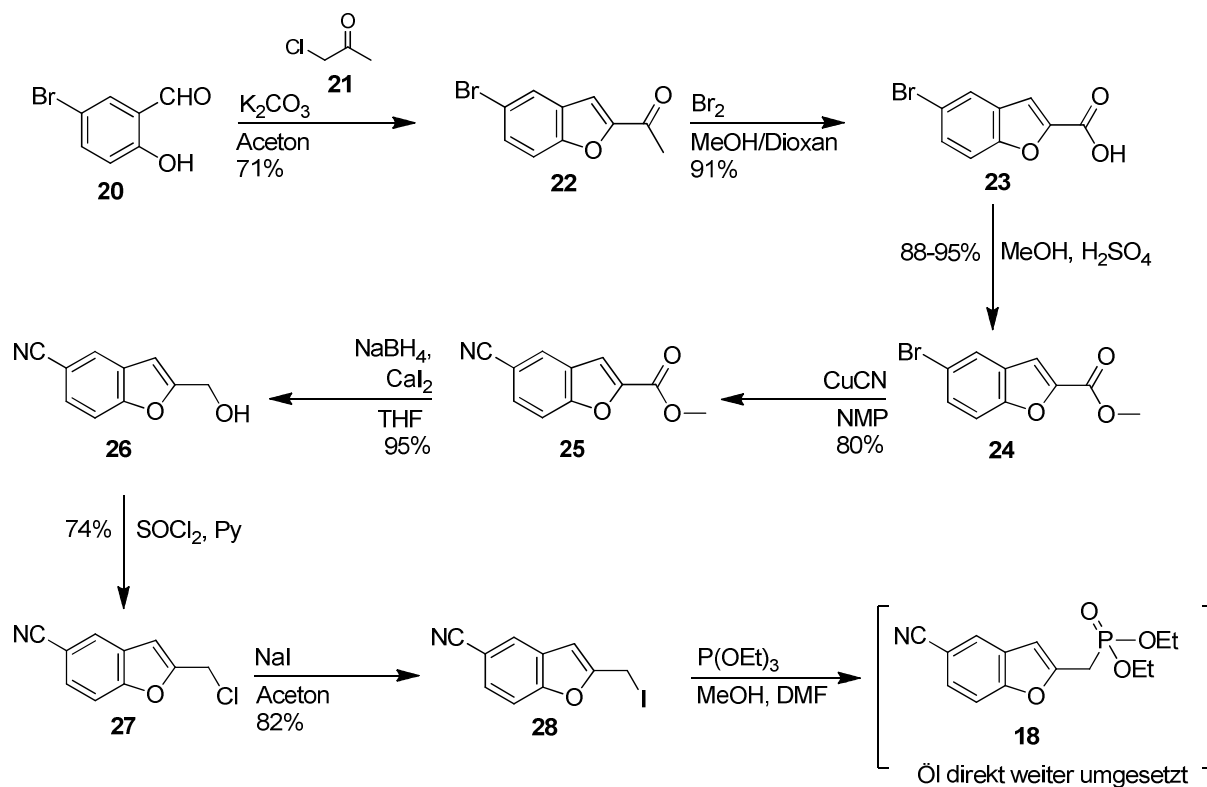


Schema 2.1: Retrosynthese von Fast Blue **13** nach *O. Dann*.

Die Synthese der beiden Vorläufer **18** und **19** ist mit acht bzw. fünf Stufen und zum Teil aufwändigen Transformationen funktioneller Gruppen als wenig effizient anzusehen. Diese Reaktionssequenzen, die zudem das gewünschte Produkt **13** lediglich in einer Gesamtausbeute von nur 1.5% (76% pro Stufe) lieferten, werden im Folgenden diskutiert.

2.1.2 Synthese des Benzofuranteils **18** nach *Dann*

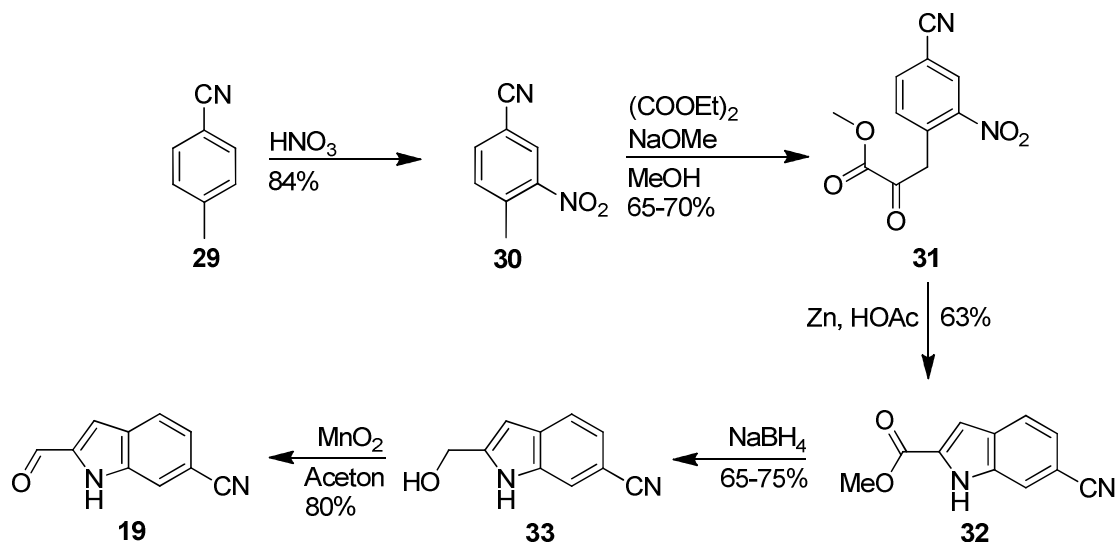
Die *Dann*'sche Synthese des Benzofuranteils **18** (Schema 2.2) begann mit einer nucleophilen Substitution an der Alkoholfunktion des 5-Brom-2-hydroxybenzaldehyds **20** mit 1-Chloraceton **21**. Das daraus resultierende Zwischenprodukt reagierte *in-situ* in einer Aldolkondensation zu dem 1-(5-Brombenzofuran-2-yl)-ethanon **22** mit 71% Ausbeute, welches im nächsten Schritt in einer Haloform-Reaktion zur entsprechenden Carbonsäure **23** mit elementarem Brom in Methanol/Dioxan in 91%iger Ausbeute umgewandelt wurde. Im Anschluss wurde diese in schwefelsaurem Methanol mit einer Ausbeute von bis zu 95% verestert. Der resultierende Ester **24** konnte mit Kupfer-(I)-cyanid in *N*-Methylpyrrolidon (NMP) mit 80%iger Ausbeute zum 5-Cyanobenzofuran-2-carbonsäure-methylester **25** umgesetzt werden. Die Esterfunktion in **25** wurde mit Natriumborhydrid in THF unter Zusatz von Calciumiodid zum Alkohol **26** reduziert, der anschließend mit Thionylchlorid in Pyridin das 2-Chlormethylbenzofuran-5-carbonitril **27** lieferte. Letzteres wurde mit Natriumiodid in Aceton in das Iodid **28** überführt. Die Gesamtausbeute der letzten drei Schritte **25**→**26**→**27**→**28** betrug 57%. Das 2-Iodmethyl-benzofuran-5-carbonitril **28** reagierte mit Triethylphosphit in methanolischem DMF zum Phosponat **18**, welches mit dem in Schema 2.1 gezeigten Indolteil **19** zu dem entsprechenden Dinitril **14** umgesetzt wurde.^[18b, 18c]



Schema 2.2: Synthese des Benzofuranteils **18** von Fast Blue nach *Dann*.

2.1.3 Synthese des Indolteils **19** nach *Dann*

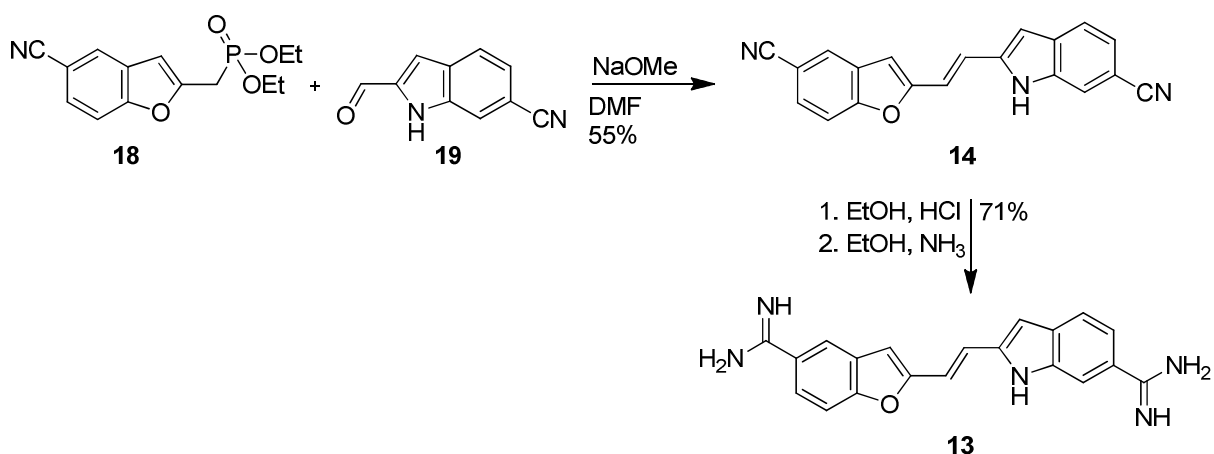
Das Indolderivat **19** (Schema 2.1) wurde von *Dann* ausgehend von 4-Cyanotoluol **29** realisiert (Schema 2.3). Letzteres wurde mit Salpetersäure in *meta* Position zur Cyanid-Funktion nitriert. Das Produkt 4-Cyano-2-nitrotoluol **30** wurde hierbei mit einer Ausbeute von 84% erhalten. Eine darauf folgende Umsetzung mit Diethloxalat zur Verbindung **31** verlief unter Zusatz von Natriummethoxid in Methanol mit bis zu 70% Ausbeute. Die nun folgende Reduktion mit elementarem Zink in konz. Essigsäure reduzierte die Nitrogruppe zur Aminoereinheit, welche *in-situ* mit der Ketofunktion des Oxalsäurederivats **31** reagierte. Unter Enaminbildung führte diese Reaktionssequenz mit 63% Ausbeute zum 6-Cyano-1-*H*-indol-2-carbonsäure-methylester **32**. Eine sich anschließende Reaktionssequenz aus Reduktion mit Natriumborhydrid zu dem allylischen Alkohol **33** und darauf folgender allylischer Oxidation mit Braunstein in Aceton zu dem Aldehyd **19**, führte zu der zweiten Ausgangsverbindung für die als Schlüsselschritt identifizierte Wittig-Horner-Reaktion. Die zweistufige Reaktionssequenz (**32**→**33**→**19**), bestehend aus Reduktion und Oxidation, verlief mit einer Gesamtausbeute von 60%.^[18b, 18c, 18e]



Schema 2.3: Herstellung des Indolteils **19** nach *Dann*.

2.1.4 Schlüsselschritt der Synthese nach *Dann*

Das zentrale Element in der Synthese von *Dann* war die in Schema 2.4 gezeigte Wittig-Horner-Reaktion. Der Indolteil **19** und der Benzofuranteil **18** konnten mit einer Ausbeute von 55% zur Fast Blue Vorstufe 2-[2-(5-Cyano-benzofuran-2-yl)-vinyl]-1*H*-indol-6-carbonitril **14** verbunden werden. Zum Abschluss der Synthese wurden die Cyano-Funktionen der Verbindung **14** in einer Pinner-Reaktion zu den Amidyl-Gruppen des Zielmoleküls Fast Blue **13** umgesetzt. Der letzte Schritt verlief mit 71% Ausbeute.^[18b]



Schema 2.4: Wittig-Horner-Reaktion als Schlüsselschritt in der Synthese von FB nach *Dann*.

2.1.5 Diskussion: *Otto Dann* Route

Die Syntheseroute nach *Otto Dann* ist die erste und bisher einzige veröffentlichte Synthesesequenz zu FB. Nach 15 Stufen, wobei 8 zum Aufbau des Benzofuranteils und 5 für den Indolteil dienen, kann **13** mit einer Gesamtausbeute von 1.5% erhalten werden. Aus heutiger Sicht verliert die Syntheseroute aufgrund der aufwändigen Synthese der Edukte der zentralen Wittig-Horner-Reaktion an Attraktivität. Speziell die Synthese des Benzofuranteils **18** (Schema 2.2) erscheint sehr aufwändig. Grund hierfür ist vor allem die Einbringung der Cyanid-Funktion mit traditionellen Methoden. Die Einführung der Cyanid-Gruppe mit Kupfer(I)-cyanid in NMP liefert nur unter Verwendung eines Esters akzeptable Ausbeuten. In Anwesenheit einer Aldehydfunktion in der 2-Position des Benzofurans, was die Stufenzahl in *Dann*'s Synthese reduzieren würde, fällt die Ausbeute auf 16%. Deshalb verursacht die mangelnde Variationsmöglichkeit beim Einfügen von funktionellen Gruppen einen Anstieg der Stufenzahl und vermindert die Attraktivität der Route. Alternativ stehen heute Übergangsmetall-katalysierte Methoden zur Verfügung, welche eine enorme Toleranz gegenüber funktionellen Gruppen aufweisen. Weiterhin sind einige Stufen, heutzutage und damit 30 Jahre später, in einem Schritt durchführbar (Reduktion des Esters **32** zum Aldehyd **19** oder die Herstellung des Alkohols **26**). Um FB als Leitstruktur nutzen zu können, muss der Zugang zu dieser Substanz erheblich erleichtert werden, entweder durch Optimierung der vorhandenen Syntheseschritte oder über die Etablierung einer vollständig neuen Route.

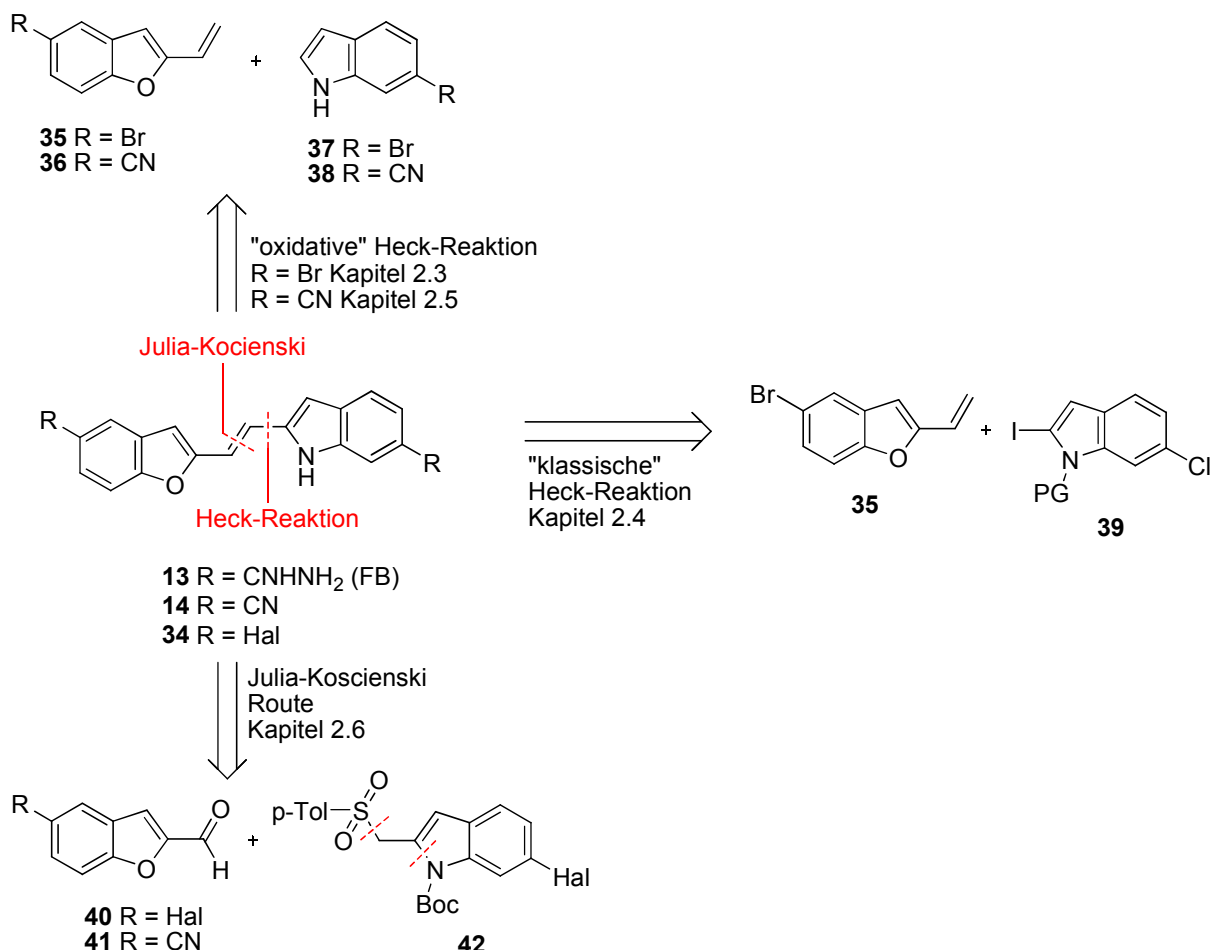
2.2 Retrosynthetische Ansätze und synthetische Vorarbeiten im AK Reggelin

Der erste im AK Reggelin entwickelte retrosynthetische Ansatz versucht den Aufbau der transkonfigurierten zentralen Doppelbindung in Fast Blue über eine „oxidative“ Heck-Reaktion zu erreichen (Schema 2.5). Parallel dazu wurden zwei weitere Retrosynthesen entwickelt. Die Verknüpfung beider Heterocyclen (Schema 2.5) sollte zum Einen über eine Heck-Reaktion unter klassischen Bedingungen und zum Anderen über eine Julia-Kocienski-Olefinierung (JK) erprobt werden. Zu Beginn der jeweiligen retrosynthetischen Zerlegung erfolgt die Rückführung der Bis-Amidyl-Einheiten von FB auf die Bis-Cyanid Funktion des Vorläufers **14**. Ausgehend von **14** ist es prinzipiell denkbar die entsprechenden C-C verknüpfenden Reaktionen auf der Stufe der bereits cyanierten Bausteine **36**, **38** und **41** oder der halogenierten Verbindungen **35**, **37**, **39**, **40** und **42** durchzuführen, welche auch direkt in

die Amidyl-Funktion überführbar sind.^[25] Für letztere gelten die identischen Schnitte und somit werden identische Grundkörper benötigt, allerdings mit angepassten Substituenten.

Im Falle der Verwendung cyanierter Verbindungen führt die Retrosynthese der „oxidativen“ Variante der Heck-Reaktion zu dem 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** und dem 6-Cyanoindol **38**. Für die halogenierten Bausteine gilt das identische wie eben beschriebene Prinzip.

Gemäß dem Retrosyntheschnitt der Julia-Kocienski-Olefinierung werden die Aldehyde **40/41** und das Indolylmethylsulfon **42** benötigt. Erstere sind literaturbekannt, allerdings aufwändig in der Synthese, **42** ist literaturunbekannt. Die detaillierte Synthese von **40** wird unter Kapitel 2.2.6, die von **41** unter Kapitel 2.4.3 beschrieben. Die detaillierte Retrosynthese zu **42** erfolgt unter Kapitel 2.6.



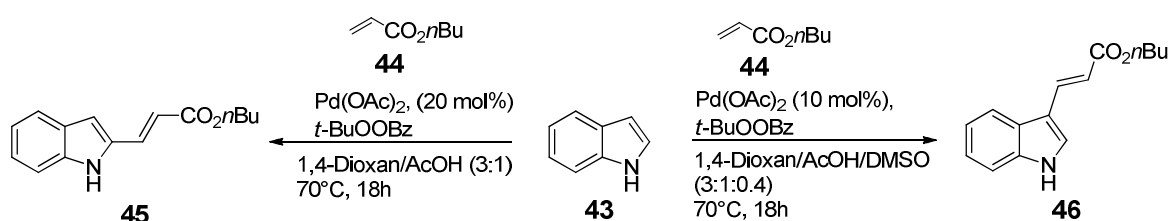
Schema 2.5: Retrosynthesen entwickelt im AK Reggeln.

Zunächst wird die Verwendung halogener Heterocyclen im Rahmen einer „oxidativen“ Heck-Reaktion zum Aufbau eines FB Vorläufers beschrieben.

2.2.1 Der Aufbau von FB über eine „oxidative“ Heck-Reaktion als zentralen Schlüsselschritt

2.2.2 Indole und deren Einsatz in „oxidativen“ Heck-Reaktionen

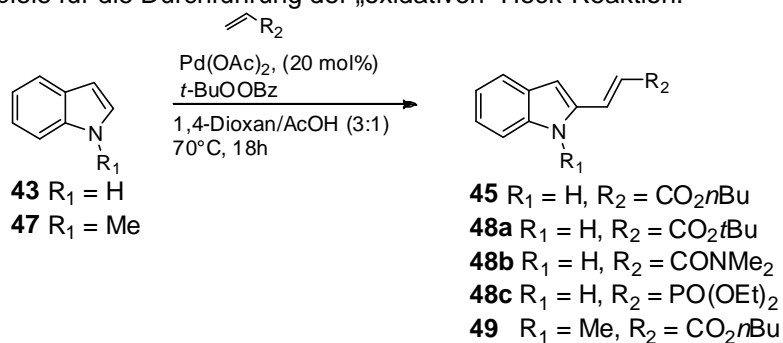
Herausragende Erfolge im Rahmen der Untersuchung zur C-H Aktivierung an Indolen^[26] erreichte die Gruppe um *Matthew J. Gaunt*.^[27] Ihnen ist es gelungen über variierende Lösungsmittelsysteme die Regioselektivität der C-H Aktivierung zwischen der 2- und 3-Position an freien *N*-H Indolen zu steuern (Schema 2.6). Ausgehend von dem unsubstituierten Indol **43** kann im Lösungsmittelsystem 1,4-Dioxan/HOAc selektiv die 2-Position des Indols durch *n*-Butyl-Acrylsäureester **44** alkenyliert werden. Wird das System durch DMSO erweitert, verändert sich die Regioselektivität zu Gunsten der 3-Position.



Schema 2.6: Schaltbare „oxidative“ Heck-Reaktion.

Die einfache Steuerung der Regioselektivität durch das Lösungsmittel, ohne den Einsatz von Schutzgruppenchemie, macht dieses Reaktionsprotokoll viel versprechend für den Aufbau von Fast Blue. Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Anwendungsbreite, über die Tabelle 2.1 einen Überblick gibt. Für die C-H Aktivierung in der 2-Position wurde bisher ausschließlich das unsubstituierte Indol **43** verwendet, aber mit unterschiedlichen Acrylsäurederivaten umgesetzt. Unter Verwendung der *n*-Butyl/*t*-Butyl-Acrylsäureester (Einträge 1 und 2) werden Ausbeuten zwischen 50-60% erzielt. Gleiches gilt bei Verwendung des Acrylsäurephosphonats mit einer Ausbeute von 51% (Eintrag 4). Lediglich mit 34%iger Ausbeute verläuft dagegen die Umsetzung mit Acrylsäure-dimethylamid (Eintrag 3). Keine Umsetzung findet bei Einsatz des *N*-Methyl-geschützten Indols statt (Eintrag 5). Ein eindeutiger Hinweis auf die substanzielle Notwendigkeit des Einsatzes freier *N*-H Indole, deren Rolle im Reaktionsverlauf allerdings noch ungeklärt ist.

Tabelle 2.1: Beispiele für die Durchführung der „oxidativen“ Heck-Reaktion.



#	R_1	R_2	Produkt	Ausbeute [%]
1	H	CO_2nBu	45	51
2	H	CO_2tBu	48a	57
3	H	$CONMe_2$	48b	34
4	H	$PO(OEt)_2$	48c	51
5	Me	CO_2nBu	49	n.r.

Aufgrund der bisherigen Anwendung auf unsubstituierte Indole sowie einfache Acrylsäurederivate, sind Limitierungen beim Verlassen der validierten Substratbreite zu erwarten. Dennoch scheint diese Route, aufgrund ihrer Kürze und der Möglichkeit ohne Schutzgruppenoperationen Substitutionen an der 2-Position eines Indols durchzuführen, enormes Potential zu bieten.

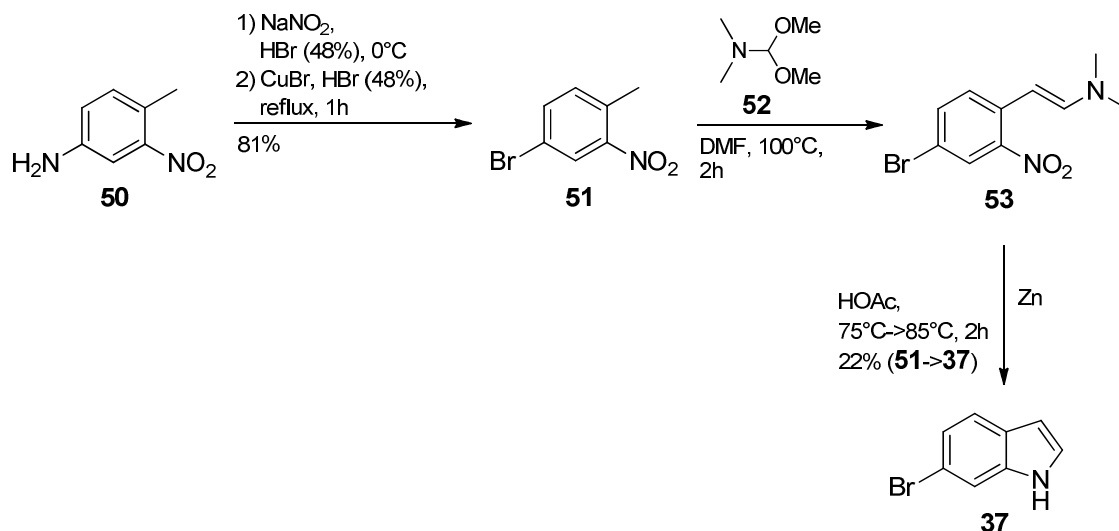
2.2.3 Synthese des 6-Bromindols **37**

Die kommerzielle Verfügbarkeit des 6-Bromindols **37** verlieh der geplanten Syntheseroute (Schema 2.5) zusätzliche Attraktivität. Um **37** jedoch in größerer Menge zugänglich zu machen, wurde zusätzlich eine dreistufige Synthese nach *Zentgraf et al.*,^[28] unter Verwendung von *p*-Amino-*o*-nitrotoluol **50** als Edukt, verfolgt (Schema 2.7).

Die Einführung des Bromsubstituenten der Verbindung **51** konnte über eine Sandmeyer Reaktion mit 81% Ausbeute erreicht werden (Schema 2.7). Die zweistufige Reaktionssequenz nach *Rapoport et al.*^[29] überführte das *p*-Brom-*o*-nitrotoluol **51** zum 6-Bromindol **37** (Schema 2.7).

Hierfür wurde die Verbindung **51** mit DMF-DMA **52** bei 100°C umgesetzt. Die Reaktion führte zur Bildung des Enamins **53**, welches in konz. Essigsäure und unter Verwendung von

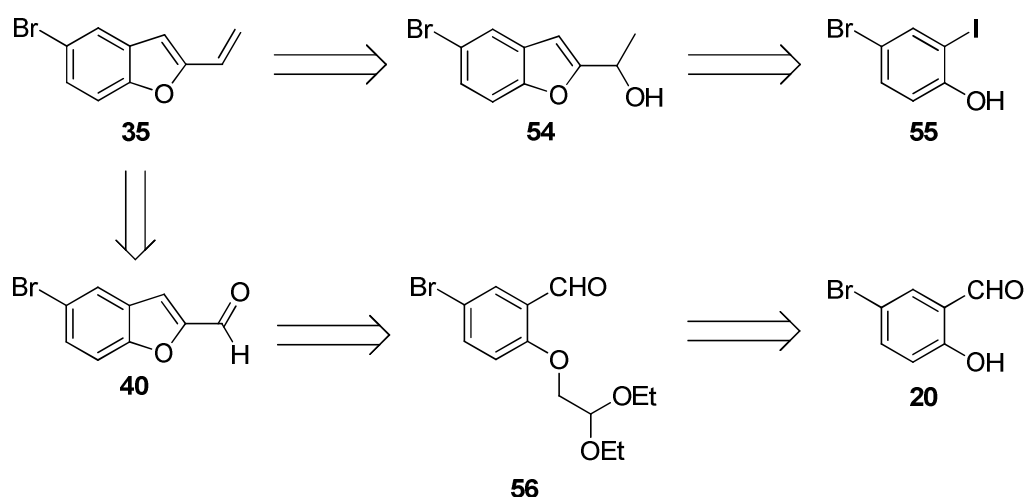
Zinkstaub zum gewünschten Indol **37** reduziert werden konnte. Die Sequenz (**51**→**53**→**37**) verlief mit 22% Ausbeute.



Schema 2.7: Synthese von 6-Bromindol **37**.

2.2.4 Retrosynthesen des 5-Brom-2-vinylbenzofurans **35**

Die inhaltliche Grundausrichtung der Arbeit an Fast Blue umfasst vor allem die Etablierung kurzer und effizienter Syntheseoperationen. Der Anspruch teils komplexe strukturelle Variationen in wenigen Schritten zu erreichen, stellt eine der vielfältigen Aufgaben dar. So ist auch die Synthese des 5-Brom-2-vinylbenzofurans **35** (Schema 2.8) einzuordnen, welche bereits 2006 im AK Reggelin erarbeitet und 2007 ergänzt wurde.^[30] Die von Cuny^[30a] entwickelte Sequenz sah die Bildung der vinylischen Doppelbindung von **35** über eine Dehydratisierung ausgehend von dem Alkohol **54** vor. Dieser sollte über eine Tandem-Sonogashira Kupplung\5-*endo-dig*-Cyclisierung ausgehend von dem Phenol **55** zugänglich sein. Alternativ wurde im Rahmen meiner Diplomarbeit^[30b], die Einführung der Vinylfunktion von **35** über eine Wittig-Reaktion ausgehend von Verbindung **40** entwickelt. Der Aldehyd **40** sollte dabei über eine intramolekulare Aldolkondensation auf das Acetal **56** zurückgeführt werden, welches auf dem Salicylaldehyd **20** basierte.

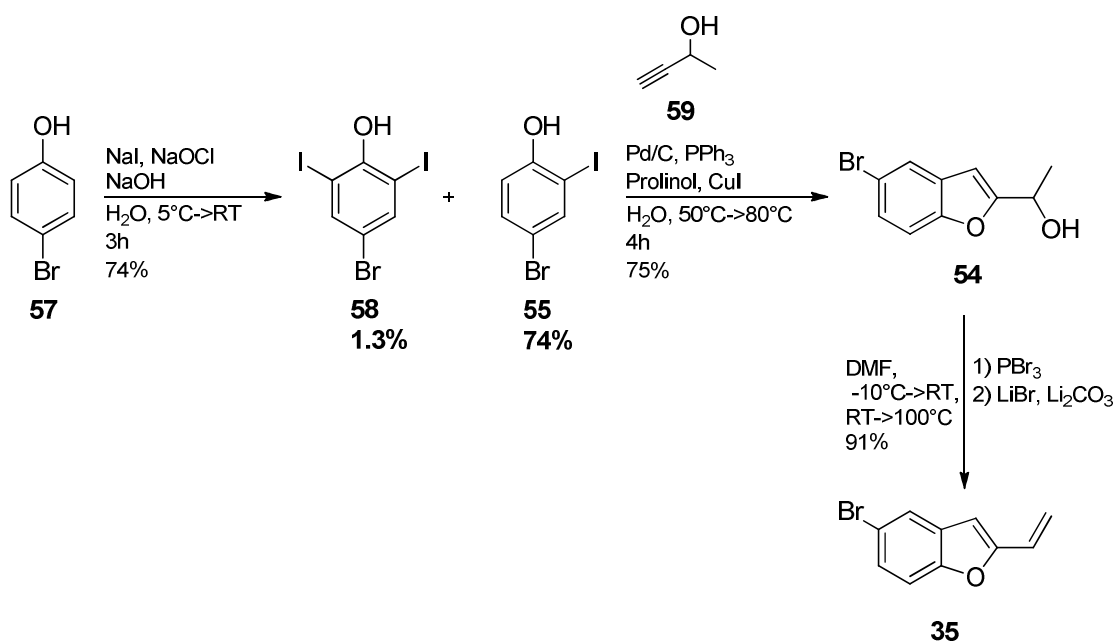


Schema 2.8: Retrosynthese im AK Reggelin zum 5-Brom-2-vinylbenzofuran **35**.

2.2.5 Variante 1 zur Synthese des Benzofuranteils **35**

Die Herstellung startete ausgehend von *p*-Bromphenol **57**, welches in *ortho*-Position zur Hydroxygruppe jodiert wurde (Schema 2.9).^[31] Als Iodierungsreagenz wurde Natriumiodid in einer wässrigen Lösung von Natriumhypochlorit und Natriumhydroxid eingesetzt. Die Ausbeute belief sich auf 74% (Lit.^[31c]: 69%). Als Nebenprodukt entstand 4-Brom-2,5-diiodphenol **58** mit einem Anteil von 1.3%, welches durch Umkristallisation bzw. chromatographische Trennung entfernt werden konnte. Das Hauptprodukt 4-Brom-2-iodphenol **55** wurde anschließend mit Butin-2-ol **59** in einer Tandem-Sonogashira Kupplung\5-*endo-dig*-Cyclisierung in Orientierung nach *Pal et al.*^[32] mit Prolinol als Base umgesetzt (Schema 2.9).

Diese neuartigen Synthesebedingungen versprachen eine deutlich bessere Ausbeute für die Herstellung von 2-substituierten Benzofuranen in Wasser. Dies war auf die deutlich bessere Mischbarkeit von Prolinol mit Wasser, im Vergleich zu normalerweise eingesetzten Aminbasen zurückzuführen. Die Ausbeute der Zyklisierung belief sich auf 75%. Darauf folgend wurde unter Bedingungen nach *Scheeren et al.*^[33] der Alkohol **54** mit Phosphortribromid in DMF dehydratisiert (Schema 2.9), wobei das gewünschte Olefin **35** mit 91% Ausbeute entstand. Über drei Stufen konnte eine Gesamtausbeute von 51% erhalten werden.



Schema 2.9: Herstellung von 4-Brom-2-iodphenol **55**, des Benzofurans **54** sowie des 5-Brom-2-vinylbenzofurans **35**.

2.2.6 Variante 2 zur Synthese des Benzofuranteils **35**

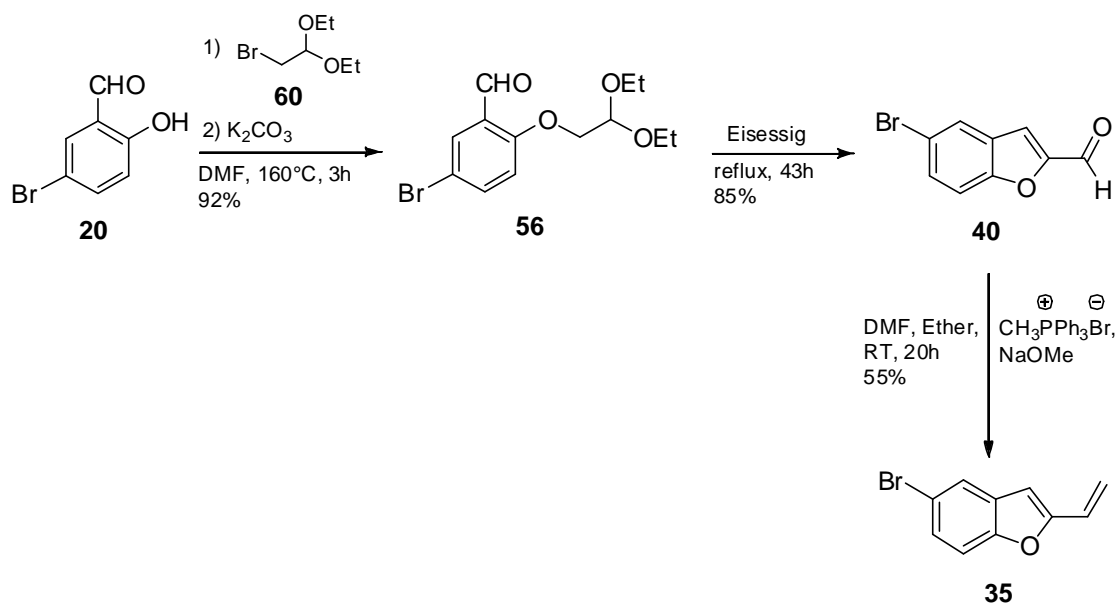
Die Strategie der Ausbeutemaximierung fordert eine konsequente Weiterentwicklung der Zugangsmöglichkeiten der benötigten Schlüsselkomponenten, daher sollte auch der Zugang zu **35** optimiert werden.

Der kommerziell erhältliche Salicylaldehyd **20** wurde durch Kaliumcarbonat in DMF an der aciden Hydroxyfunktion deprotoniert und agiert somit als Nucleophil in der folgenden nucleophilen Substitution mit dem Elektrophil 2-Brom-1,1-diethoxyethan **60**.^[34] Das Acetal **56** konnte in 92%iger Ausbeute isoliert werden (Schema 2.10).

Das gebildete Substitutionsprodukt **56** konnte, wie oben beschrieben, isoliert werden oder *in-situ* in Eisessig zum 5-Brom-2-formylbenzofuran **40** umgesetzt werden. Destillation des Rohprodukts unter Membranpumpenvakuum lieferte mit 85%iger Ausbeute den Aldehyd **40**. Die Gesamtausbeute von **20**→**40** betrug 78% (Lit.: 75%).^[34]

Zum Abschluss der Synthese, wurde das 5-Brom-2-formylbenzofuran **40** in Orientierung an einem Syntheseprotokoll nach Landelle *et al.*^[35] in einer Wittig-Reaktion zum 5-Brom-2-vinylbenzofuran **35** umgesetzt (Schema 2.10). Ausbeuten von bis zu 55% konnten durch die Verwendung der Base Natriummethoxid erzielt werden. Die Gesamtausbeute über drei Stufen beträgt 43%, was eine verminderte Effizienz zur Herstellung von **35** im Vergleich zu Variante

1 bedeutet (Kapitel 2.2.5). Von Vorteil ist die Zugänglichkeit des Aldehyds **40**, welcher ebenfalls für die JK-Route benötigt wird

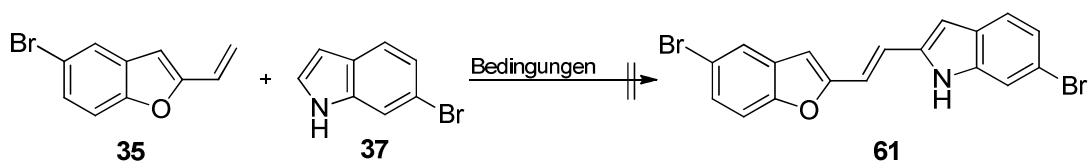


Schema 2.10: Herstellung des 5-Brom-2-vinylbenzofurans **35**.

2.2.7 „Oxidative“ Heck-Reaktion zur Herstellung von **61**

Die „oxidative“ Heck-Reaktion (Tabelle 2.2) zwischen dem 6-Bromindol **37** und 5-Brom-2-vinylbenzofuran **35** (2 Äquivalente) wurde analog der Literaturvorschrift^[27] in Dioxan/Essigsäure 3:1 (v:v) getestet. Unter Verwendung dieses Lösungsmittelsystems sind Alkenylierungen in der 2-Position von Indolen beschrieben.^[27] Die Reaktion lieferte unter Verwendung von Palladiumacetat und *tert*-Butylbenzoylperoxid **62** ein komplexes Reaktionsbild. Nach 1H -NMR spektroskopischer Untersuchung konnten keinerlei Hinweise auf eine Produktbildung gefunden werden. Die massenspektrometrische Untersuchung hingegen zeigte zwar hauptsächlich Nebenproduktbildungen im höhermolekularen Bereich, aber auch Spuren des gewünschten Produkts. Als Alternative konnte die „oxidative“ Heck-Reaktion mit einem veränderten Oxidationssystem durchgeführt werden (Tabelle 2.2, Eintrag 2).^[36] Die Verwendung von Di-*tert*-butylperoxid **63** und *p*-Benzochinon (BQ) bestätigte die bereits oben erwähnten Ergebnisse und lieferte ebenfalls keine isolierbare Menge an Produkt **61**.

Tabelle 2.2: Versuchte „oxidative“ Heck-Reaktionen zu **61**.



#	Bedingungen	Peroxid	Ausbeute [%]
1	Pd(OAc) ₂ , Dioxan/HOAc 3:1 (v:v), 18h, 70°C	 62	-
2	Pd(OAc) ₂ , BQ, Dioxan/HOAc 3:1 (v:v), 18h, 70°C	 63	-

2.2.8 Diskussion: „Oxidative“ Heck-Route

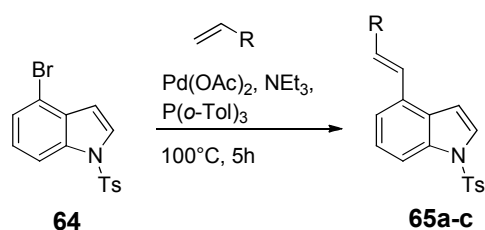
Die spektroskopischen und massenspektrometrischen Auswertungen der beiden durchgeführten Varianten der „oxidativen“ Heck-Reaktion (Tabelle 2.2) bestätigten, dass kein Kupplungsprodukt **61** entstand, sondern eine Vielzahl an Nebenprodukten das Reaktionsbild dominiert. Alternativ kann die analoge Durchführung unter Einsatz der cyanierten Bausteine **36** und **38** erprobt werden (Abschnitt 2.4). Letztere zeigen, aufgrund ihrer elektronischen Eigenschaften eine bessere Übereinstimmung mit der Literatur, als die eben besprochene Variante mit elektronenreicheren Edukten. Kritisch anzumerken bleiben jedoch die folgenden Punkte: (a) Die Palladium-katalysierte Anbindung ist nur für einfache und elektronenarme Alkene (Acrylsäureester) an das unsubstituierte Indol beschrieben.^[27] (b) Das Alken wird in den beschriebenen Reaktionen im zweifachen Überschuss eingesetzt, was bei aufwändiger Darstellung des Alkens ein limitierender Faktor ist. (c) Die beschriebenen Ausbeuten sind nur mäßig und liegen zwischen 34 und 57%.

2.3 Versuche zur Herstellung von Fast Blue über eine „klassische“ Heck-Reaktion

2.3.1 Indole bzw. Pyrrole und deren Einsatz in der Heck-Reaktion

Die Funktionalisierung des Indolkörpers *via* Palladium katalysierter Kreuzkupplung^[27, 37] ist eine sehr effiziente und etablierte Methode zur Derivatisierung oder zum Aufbau komplexer indolischer Strukturfragmente. Bereits in den 70/80er Jahren des letzten Jahrhunderts leisteten die Arbeiten von *Hegedus*^[38] einen wertvollen Beitrag zur Derivatisierung von Indolen in der Heck-Reaktion. Exemplarisch hierfür wird die Olefinierung am 4-Brom-1-tosylindols **64** gezeigt (Tabelle 2.3). Hegedus gelang es erfolgreich elektronenarme (Tabelle 2.1; Eintrag 1), neutrale (Eintrag 2) und elektronenreiche Olefine (Eintrag 3) in durchweg sehr guten Ausbeuten einzusetzen.

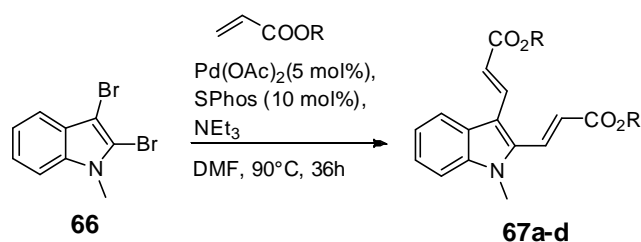
Tabelle 2.3: Evaluierung der Substratbreite bei Einsatz des Tosylindols **64**.^[38a]



#	R	Produkt	Ausbeute [%]
1	COOCH_3	65a	86
2	Ph	65b	74
3	NPhth	65c	74

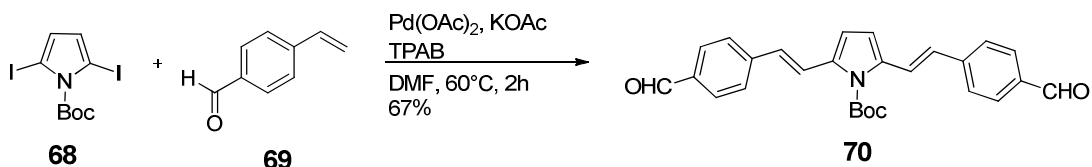
Weit häufiger werden in der Literatur *N*-alkylierte Indole verwendet, wie das *N*-Methyl-2,3-bisbromindol **66** nach *Langer et al.*^[39] Unter Heck-Bedingungen wird eine doppelte Alkenylierung mit verschiedenen Acrylsäureestern (Tabelle 2.4) erreicht.

Tabelle 2.4: Durchführungen zur doppelten Heck-Reaktion an dem Indolderivat **66**.^[39]



#	R	Produkt	Ausbeute [%]
1	Me	67a	77
2	<i>n</i> -Bu	67b	72
3	<i>t</i> -Bu	67c	78
4	<i>i</i> -Oct	67d	76

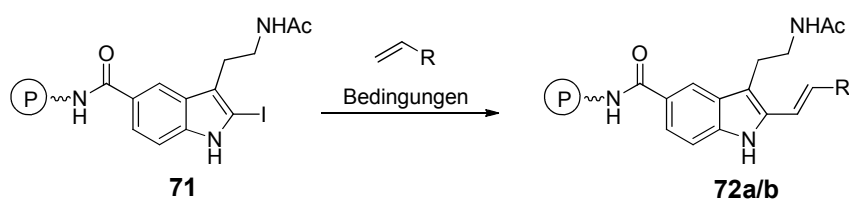
Fasst man Indole als Benzo-Pyrrole auf, so liefert der Einsatz von halogenierten Pyrrolen in der Heck-Reaktion wertvolle Erkenntnisse für den Umgang mit Indolen. Nach einem Protokoll nach *Tietze et al.*^[40] gelingt die Umsetzung von *N*-Boc-2,5-Diiodpyrrol **68** mit *p*-Vinylbenzaldehyd **69** zu dem konjugierten Aromaten **70** in 67%iger Ausbeute (Schema 2.6).



Schema 2.11: Heck-Reaktion am iodierten Pyrrol **68**.^[40]

Die Verwendung von freien *N*-H Indolen in der Heck-Reaktion ist besonders wünschenswert, da Reaktionsschritte zum Anbringen bzw. Entfernen einer eventuellen Schutzgruppe entfallen. Tragfähige Konzepte dieser Art sind bisher kaum bekannt, weswegen die Durchführung und Etablierung eine große Herausforderung bleibt. Zu den wenigen Ausnahmen gehört die in Tabelle 2.5 gezeigte Variante. *Berteina-Raboin et al.*^[41] konnte an dem Polystyrol-gebundenen Indolderivat **71** in akzeptablen Ausbeuten die Acrylsäureesterfunktion einführen (Eintrag 1). Weiterhin gelang die Umsetzung mit Styrol unter klassischen Heck-Bedingungen in 90%iger Ausbeute, sowie in 96%iger Ausbeute bei drastisch verkürzter Reaktionszeit unter Mikrowellenbedingungen.

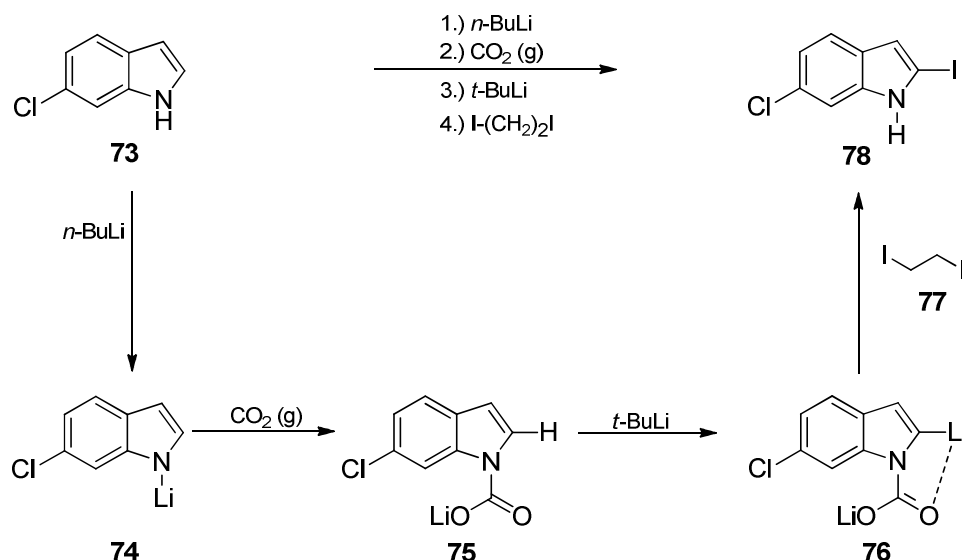
Tabelle 2.5: Zugang zu verschiedenen 2-substituierten Indolen.^[41]



#	Bedingungen	R	Produkt	Ausbeute [%]
1	NaOAc, Bu ₄ NCl, Pd(OAc) ₂ , DMA, 100°C, 24h	COOMe	72a	62
2	NaOAc, Bu ₄ NCl, Pd(OAc) ₂ , DMA, 100°C, 48h	Ph	72b	90
3	NaOAc, Bu ₄ NCl, Pd(OAc) ₂ , DMA, μ W P = 60 W, 8min	Ph	72b	96

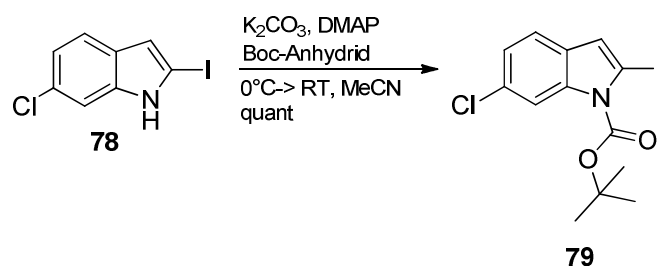
2.3.2 Herstellung von *N*-Boc-6-Chlor-2-iodindol **79**

Um Elektrophile in die 2-Position von Indolen im Allgemeinen und hier im Speziellen des Indols **73** einzubringen, müssen besondere Reaktionsprotokolle angewandt werden, da die natürliche Reaktivität von Indolen gegenüber Elektrophilen in der 3-Position liegt. Solch ein Syntheseprotokoll wurde von *Bergman et al.*^[42] publiziert, welches als Orientierung für die nachfolgende Durchführung diente. Zum Auftakt wurde die *N*-H-Funktion von **73** mit *n*-Butyllithium deprotoniert (Schema 2.12). Die anschließende Reaktion mit CO₂ (g) führte zur intermediären Bildung des Carbamats **75**, welches in der weiteren Reaktion als *ortho-directing-group* funktionierte. Das verbleibende Proton in der 2-Position von **75**, konnte nun selektiv durch die Zugabe von *tert*-Butyllithium abstrahiert werden. Zur Produktbildung führte die Reaktion des Dianions **76** mit dem Elektrophil 1,2-Diodethan **77**. Die Ausbeute an 2-iodierten **78** betrug nach flash-säulenchromatographischer Aufreinigung 87%.



Schema 2.12: Herstellung des 6-Chlor-2-iodindols **78**.

Freie Indole können unter Heck-Bedingungen Nebenreaktionen in Form einer Buchwald-Hartwig Reaktion eingehen^[43]. Deshalb ist es notwendig die *N*-H Funktion entsprechend zu schützen. Die Boc-Schutzgruppe bietet hier mehrere Vorteile; einerseits ist es sinnvoll eine elektronenziehende Gruppe einzuführen, um eine spätere oxidative Insertion in die Kohlenstoff-Iod-Bindung zu begünstigen. Andererseits ist die Schutzgruppe mit den basischen Bedingungen der Heck-Reaktion kompatibel und kann nach erfolgreicher Reaktion im Rahmen der Amidin-Bildung (ohne zusätzlichen Reaktionsschritt) entfernt werden. Nach einem im Arbeitskreis Reggelin etablierten Protokoll erfolgte mit DMAP und $(\text{Boc})_2\text{O}$ in Acetonitril die Reaktion zu dem *N*-geschützten Indol **79** in quantitativer Ausbeute (Schema 2.13).^[44]

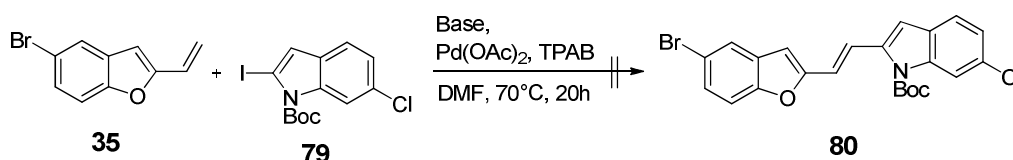


Schema 2.13: Boc-Schätzung des 6-Chlor-2-iodindols **78**.

2.3.3 Heck-Reaktion unter Verwendung der Komponenten 35 und 79

Die Durchführung der Heck-Reaktion (Tabelle 2.6), nach den Bedingungen von *Tietze et al.*^[40, 45] führte zu keiner Produktbildung. Massenspektrometrische Untersuchungen zeigten eine Vielzahl an Nebenprodukten mit höheren Molmassen als das gewünschte Produkt **80**. Dieses Resultat könnte auf die Insertion von Palladium in die Kohlenstoff-Brom-Bindung der Verbindung **35** zurückgeführt werden, was zu Homokupplungen unbestimmten Ausmaßes führte.

Tabelle 2.6: Heck-Reaktion zwischen dem 2-Vinyl-5-brombenzofuran **35** und dem Indolderivat **79**.



#	Base	TPAB [Äq.]	Ausbeute [%]
1	KOAc (4.0 Äq.)	1.0	0
2	CsOAc (4.18 Äq.)	1.0	0
3	NEt ₃ (2.5 Äq.)	-	Spuren

In Anlehnung an die Literatur^[40] wurde das System Kaliumacetat/Tetrapropylammoniumbromid zur Durchführung der Heck-Reaktion angewandt, jedoch ohne Erfolg (Tabelle 2.6; Eintrag 1). Abweichend zur Literatur^[40] wurde die Reaktion auch unter Verwendung von Caesiumacetat und Tetrapropylammoniumbromid durchgeführt (Eintrag 2). Allerdings konnte auch unter diesen Bedingungen kein Produkt isoliert werden. Die bisher beschriebenen Versuche wurden bei Raumtemperatur und in DMF (abs.) als Lösungsmittel durchgeführt. Die Versuchsdurchführung nach *Banwell et al.*^[46] unter Verwendung von Triethylamin als Base und ohne TPAB ergab verunreinigtes Produkt, welches allerdings nur massenspektrometrisch zugeordnet werden konnte.

2.3.4 Diskussion: „Klassische“ Heck-Route

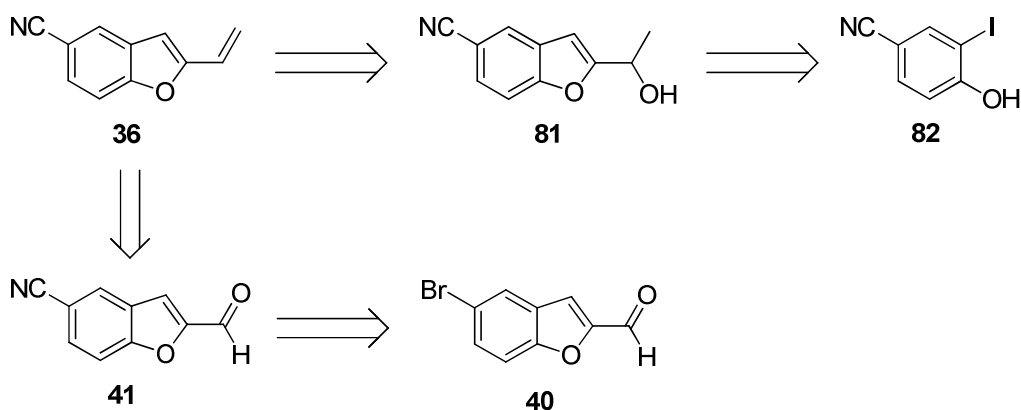
Die gelungene Iodierung des 6-Chlorindols **73** in der 2-Position stellt zwar einen ersten synthetischen Erfolg dar, allerdings deutete das ausgeprägte Nebenproduktspektrum in der

Heck-Reaktion zwischen den halogenierten Edukten **35** und **79** auf eine nur limitierte Möglichkeit zur Optimierung hin. Die Verwendung cyanierter Bausteine sollte eine Erfolg versprechende Alternative sein, um diese Problematik zu umgehen. Letzteres wird in Kapitel 3.5 untersucht.

2.4 Durchführung der „oxidativen“ Heck-Reaktion mit cyanierten Komponenten

2.4.1 Synthese des 5-Cyano-2-vinylbenzofurans **36**

Zur Synthese der bisher nicht beschriebenen Verbindung **36** wurden zwei Ansätze verfolgt.^[30]

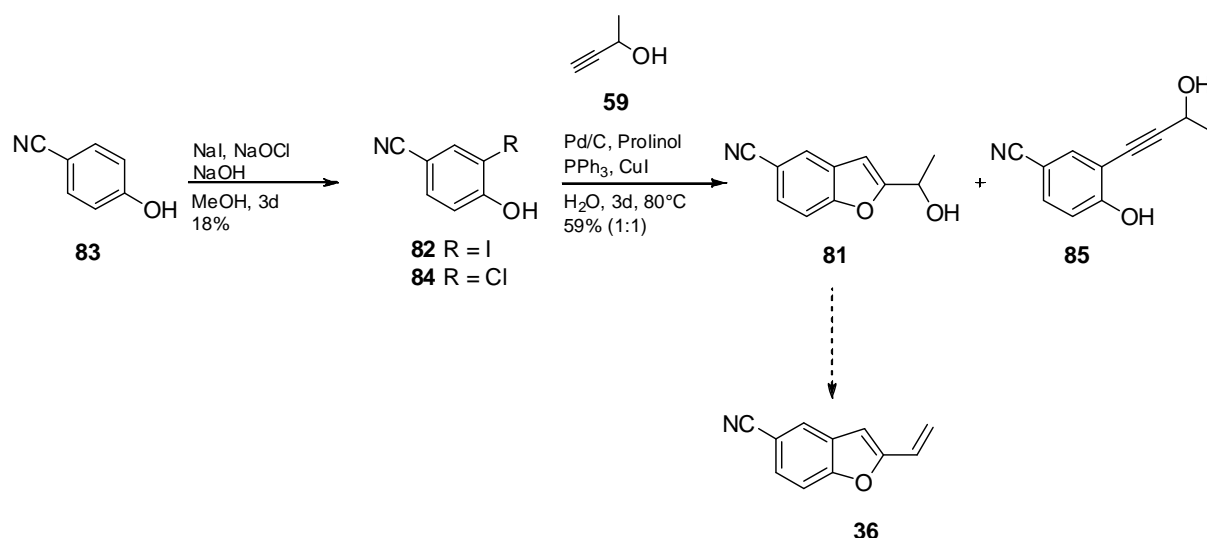


Schema 2.14: Retrosyntheseübersicht zum 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36**.

Die erste Variante (Schema 2.14) basierte auf bereits im AK Reggelin etablierten Vorschriften und verlief vollkommen analog zur Bromphenolroute (Schema 2.9). Von besonderer Bedeutung war dabei die Zwischenstufe **81**, welche über eine Tandem-Sonogashira-Kupplung/5-*endo-dig*-Cyclisierung nach *Pal et al.*^[32] auf das 4-Cyano-2-iodphenol **82** zurückzuführen war. Bei der zweiten Variante sollte der Aufbau der vinylischen Doppelbindung von **36** über eine Wittig-Reaktion erfolgen, was zu dem Aldehyd **41** führte. Dieser wiederum sollte aus der Cyanierung des bekannten Aldehyds **40** erhalten werden.

2.4.2 Variante 1

Die Synthese umfasste drei Stufen zum cyanierten Vinylbenzofuran **36** und startete ausgehend vom kommerziell erhältlichen 4-Cyanophenol **83** (Schema 2.15).^[31a, 31b]



Schema 2.15: Übersicht zur Synthese von 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** nach Cuny.^[30a]

Das bereits zuvor erfolgreich angewandte Halogenierungsprotokoll^[31a, 31c] (Schema 2.9) sollte nun auch hier zum Einsatz kommen. Die Iodierung des 4-Cyanophenols **83** unter Verwendung von Natriumiodid, Natriumhypochlorit und Natriumhydroxid in Methanol lieferte ein nicht zufriedenstellendes Reaktionsbild. Das in 18% Ausbeute isolierte kristalline Gemisch enthielt vor allem 2-Chlor-4-cyanophenol **84**. Das Verhältnis von gewünschten Produkt **82** zu „Nebenprodukt“ **84** betrug 1:9.

Um den in Schema 2.15 beschriebenen Weg weiter zu verfolgen wurde das mit 10% 4-Cyano-2-iodphenol **82** verunreinigte 2-Chlor-4-cyanophenol **84** in der Tandem-Sonogashira-Kupplung/5-*endo-dig*-Cyclisierung nach *Pal et al.*^[32] eingesetzt. Aufgrund der geringeren Reaktivität der Chloride in palladiumkatalysierten Reaktionen waren zum Gelingen, im Vergleich zum Iodid (Schema 2.9), der Reaktion drastischere Reaktionsbedingungen erforderlich. Die Reaktionszeit verlängerte sich von vier Stunden (im Vergleich zum Bromid aus Schema 2.9) auf drei Tage und die Menge an Katalysator musste erhöht werden. Neben dem gewünschten cyanierten Alkohol **81** wurde auch das offenkettige Alkin **85** in äquivalenter Menge erhalten. Die kombinierte Ausbeute betrug 59%.

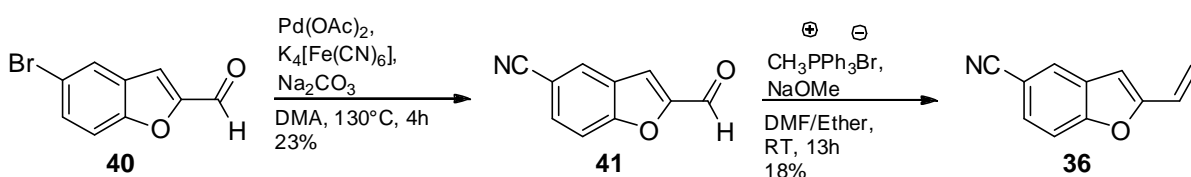
Bereits hier konnte durch die zuvor beschriebenen Experimente gezeigt werden, dass eine frühe Einführung der Cyanidfunktion aufgrund ihres ausgeprägten –M-Effekts nachteilige Effekte auf die bereits etablierten Reaktionsprotokolle aufwies.

Aufgrund dieser Ergebnisse wurde ein Wechsel der Strategie mit dem Ziel einer deutlich späteren Einführung der Cyanidgruppe erwogen.

2.4.3 Variante 2

Ausgangspunkt in der Synthese des 5-Cyano-2-vinylbenzofurans **36** war das bereits in Schema 2.10 beschriebene 5-Brom-2-formylbenzofuran **40**.

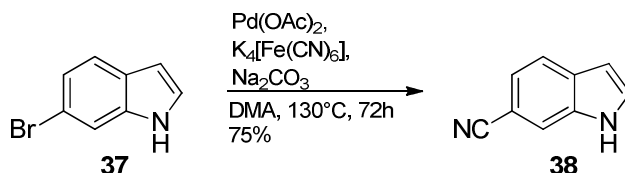
Als Cyanidquelle wurde in Anlehnung an *Weissman et al.*^[47] das ungiftige und thermostabile Kaliumhexacyanoferrat-(II) verwendet (Schema 2.16). Der Aldehyd **41** wurde mit einer Ausbeute von 23% erhalten und unter Wittig-Bedingungen^[35] (Kapitel 2.2.6) zum Vinylbenzofuran **36** umgesetzt (Schema 2.16). Die Ausbeute der Reaktion belief sich nach flash-säulenchromatographischer Trennung auf 18% (verunreinigt).



Schema 2.16: Herstellung von 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** und 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36**.

2.4.4 Herstellung von 6-Cyanoindol **38**

Die Herstellung des kommerziell verfügbaren 6-Cyanoindols **38** erfolgte ebenfalls nach *Weissman et al.*^[47] unter Palladium-Katalyse ausgehend vom 6-Bromindol **37**, welches dem 6-Chlorindol **73** vorgezogen wurde, da es der oxidativen Addition leichter zugänglich ist und dadurch höhere Ausbeuten versprach. Als Cyanidquelle wurde ebenfalls Kaliumhexacyanoferrat-(II) verwendet (Schema 2.17). Die Umsetzung erfolgte mit einer Ausbeute von 75%. Größere Quantitäten sind zudem über eine zweistufige Sequenz,^[48] analog zu Schema 2.7, ausgehend vom 4-Cyano-2-nitrotoluol **30** zugänglich.



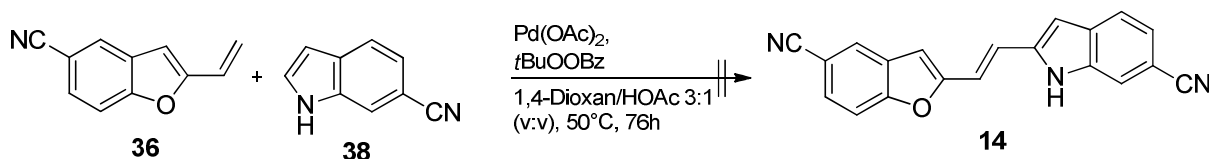
Schema 2.17: Cyanierung des 6-Bromindols **37**.

Obwohl die Cyanierungsreaktionen aus den Schemata 2.16 und 2.17 unter den gleichen Bedingungen durchgeführt wurden, variierte die Ausbeute stark. Nach *Weissman et al.*^[47]

liefern bevorzugt elektronenarme bzw. elektronenneutrale aromatische Systeme gute Ausbeuten. Daher ist die geringe Ausbeute im Fall des desaktivierten Benzofurans **40** überraschend.

2.4.5 „Oxidative“ Heck-Reaktion mit elektronendefizitären Edukten

Unter Verwendung des Syntheseprotokolls nach *Gaunt et al.*^[27] wurde versucht die beiden cyanierten Edukte **36** und **38** zum Vorläufer **14** von Fast Blue oxidativ zu verknüpfen (Schema 2.18). Abweichend zur Literaturvorschrift wurde die Reaktion im stöchiometrischen Verhältnis 1:1 (Lit.: 2:1, bezogen auf die vinylische Komponente) durchgeführt. Nach Chromatographie konnte in keiner der untersuchten Fraktionen ein spektroskopischer bzw. spektrometrischer Hinweis auf eine erfolgreiche Produktbildung nachgewiesen werden. Auch unter Verwendung der elektronenarmen Edukte bildet die „oxidative“ Heck-Reaktion eine Vielzahl an unerwünschten Nebenreaktionen.



Schema 2.18: „Oxidative“ Heck-Kupplung mit den cyanierten Edukten **36** und **38**.

2.4.6 Diskussion: „Oxidative“ Heck-Route mit cyanierten Vorläufern

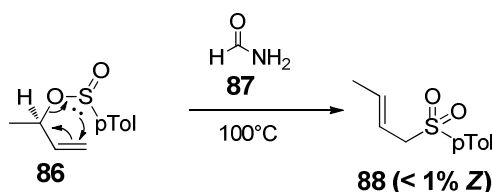
Als problematisch erwies sich neben der Herstellung auch die Aufreinigung der Benzofurankomponente **36**, so dass der Einsatz der cyanierten Edukte **36** und **38** im Verlauf der „oxidativen“ Heck-Reaktion bisher nicht zu dem gewünschten Fast Blue Vorläufer **14** führt. Um ein Scheitern der Route zu verhindern, müssen sowohl die Einführung der Cyanid-Funktion (Zeitpunkt der Einführung sowie Bedingungen) als auch die abschließende Wittig-Reaktion überarbeitet werden (Kapitel 3.2.1). Eine Einflussnahme in den Verlauf der „oxidativen“ Heck-Reaktion könnte durch eine Anhebung der Übergangsmetall-Katalysatorladung bzw. durch eine Variation der Äquivalente der vinylischen Komponente (Literatur 2 Äquivalente) erfolgen. Als weitere Alternative kann die „oxidative“ Heck-Reaktion mit dem bereits in Kapitel 2.2.7 (S. 29) vorgestellten Oxidationssystem Di-*tert*-

butylperoxid **63** und *p*-Benzochinon durchgeführt werden (Kapitel 3.2.3). Zudem verbleibt auch die Durchführung unter Mikrowellen-Bedingungen als Option.

2.5 Der Aufbau von FB über eine Julia-Kocienski-Reaktion als zentralen Schlüsselschritt

2.5.1 Aufbau von Allylsulfonen über [2,3]-sigmatrope-Umlagerung

Aus der Chemie der Allylsulfinate ist eine thermisch induzierte [2,3]-sigmatrope-Umlagerung zu Allylsulfonen^[49] bekannt (Schema 2.19). Herausragend ist dabei die hohe erreichbare *E*-Selektivität.



Schema 2.19: Allylsulfinat-Allylsulfon Umlagerung.

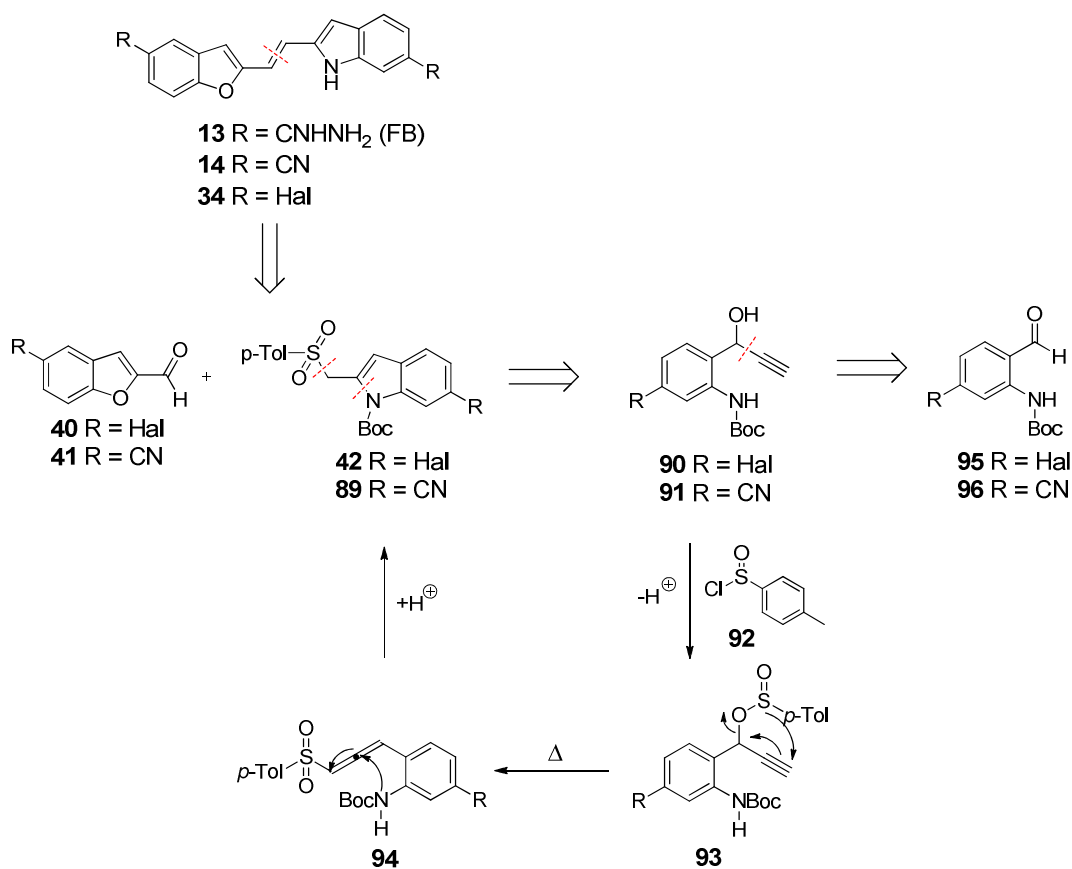
Weiterhin ist bekannt, dass Propargylsulfenate ebenfalls eine [2,3]-sigmatrope-Umlagerung^[50] unter Einsatz der C-C Dreifachbindung zu Sulfoxiden eingehen können.

2.5.2 Retrosynthetische Analyse

Die retrosynthetische Zerlegung der FB-Vorläufer **14** bzw. **34** über eine Julia-Kocienski-Reaktion zu den Verbindungen **40/41** und **42/95** wurde bereits in Kapitel 2.2 (Seite 21) eingeführt. Die Herstellung sowohl des 5-Brom-2-formylbenzofurans **40**, sowie des 5-Cyano-2-formylbenzofurans **41** ist bereits in Abschnitt 2.2.6 bzw. 2.4.3 beschrieben worden. Die Indolteile **42/89** sind literaturunbekannt. Deren retrosynthetische Zerlegung (Schema 2.20) führt nach einer retro-Tandem [2,3]-sigmatropen Umlagerung/intramolekularen Michael-Addition^[30b] zu dem Sulfinat **93**, wobei letzteres über die korrespondierenden Alkohole **90/91** auf die entsprechenden Benzaldehyde **95/96** zurückzuführen sind.

Zum besseren Verständnis ist der Reaktionsverlauf ausgehend von den Alkoholen **90/91** detailliert gezeigt. Unter basischen Bedingungen soll aus der Umsetzung mit *p*-Toluolsulfinsäurechlorid **92** die Verbindung **93** generiert werden (Schema 2.20). Über eine

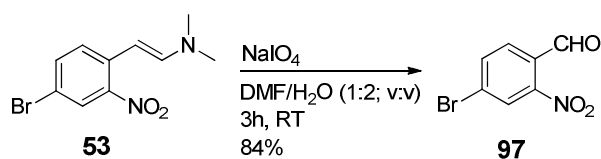
[2,3]-sigmatrope Umlagerung des gebildeten Sulfinssäureesters **93** und einer sich anschließenden intramolekularen Michael-Addition am Allenylsulfon **94** sollen schließlich die in 6-Position substituierten 2-(Toluol-4-sulfonmethyl)-1*H*-indole **42/89** erhalten werden



Schema 2.20: Retrosynthese der Julia-Kocienski-Route.

2.5.3 Synthese des Indolylmethylsulfons **42**

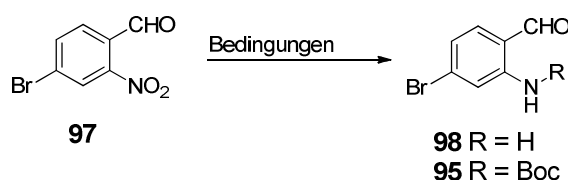
In Orientierung an den Aufbau des 6-Cyanoindols **38** (Schema 2.7, Kapitel 2.2.3, S. 24)^[28a, 51] wurde ausgehend von 4-Amino-2-nitrotoluol **50** über die Zwischenstufe des Enamins **53** der 4-Brom-2-nitrobenzaldehyd **97** nach *Caron et al.*^[52] aufgebaut (Schema 2.21). Die oxidative Spaltung des Enamins **53** mit Natriumperiodat lieferte den Aldehyd **97** mit einer Ausbeute von 84% (Lit.: 99%^[52]).



Schema 2.21: Herstellung von 4-Brom-2-nitrobenzaldehyd **97**.

Dem Synthesepplan folgend wurden Versuche zur Reduktion der Nitrogruppe in **97** durchgeführt. Erste Versuche mit Palladium auf Aktivkohle, in verschiedenen Lösungsmitteln (DCM/MeOH oder DCM) und unterschiedlichen Reaktionszeiten (Tabelle 2.7; Einträge 1-2), führten zu keiner Produktbildung.

Tabelle 2.7: Übersicht über die Syntheseveruche zur Reduktion von Verbindung **97**.



#	Bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]
1	Pd/C/H ₂ , DCM/MeOH, 60h, RT	98	0
2	Pd/C/H ₂ , DCM, 48h, RT	98	0
3	Pd/C/H ₂ , Boc ₂ O, KHCO ₃ , 1,4-Dioxan/H ₂ O, 6.5h, 0°C->RT	95	0
4	Fe, HCl (konz.), EtOH/H ₂ O ^[48b] , 100°C, 1.5h	98	Spuren
5	FeSO ₄ , NH ₃ (konz.), EtOH/H ₂ O ^[53] , 100°C, 1h	98	58

Ebenfalls untersucht wurde eine Reduktion mit Palladium auf Aktivkohle unter den Bedingungen einer Boc-Schützung (Eintrag 3), aufgrund der Vermutung, dass eine Weiterreaktion der resultierenden Aminofunktion oder eines Intermediats der Reduktion mit der Aldehydfunktion benachbarter Moleküle stattfinden könne. Die Durchführung lieferte allerdings kein Produkt **95**.

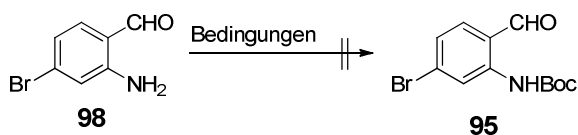
Als Alternative ergaben sich zwei unterschiedliche Reduktionen mit niedervalentem Eisen. Nach *Searcey et al.*^[54] (Eintrag 4) wurde elementares Eisen in einer wässrigen ethanolischen Lösung unter Zusatz von konzentrierter Salzsäure verwendet.^[54] ¹H-NMR-spektroskopisch konnte das Produkt **98** in geringer Menge nachgewiesen werden.

Die Variante nach *Müller et al.*^[53] (Eintrag 5) verwendet Eisen-(II)-sulfat in wässrigen Ethanol unter ammoniakalischen Bedingungen. Diese Variante lieferte den Aminoaldehyd **98** in 58%iger Ausbeute (Lit.: 60%^[53]).

Im weiteren Verlauf sollte zunächst die Aminogruppe des 2-Amino-4-brombenzaldehyds **98** mit (Boc)₂O geschützt werden. Versuche im Lösungsmittelsystem Dioxan/Wasser, unter

Verwendung von Kaliumhydrogencarbonat und Natriumhydrogencarbonat als Deprotonierungsreagenz, lieferten kein Produkt **95** (Tabelle 2.8). Auch nach der im Arbeitskreis etablierten Methode zur Schützung von Indolen^[44] (Eintrag 3), bei Einsatz von Boc₂O und DMAP in Acetonitril, konnte keine Produktbildung beobachtet werden.

Tabelle 2.8: Versuchte *N*-Schützung des 2-Amino-4-brombenzaldehyds **98**.



#	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	Boc ₂ O, NaHCO ₃ , Dioxan/H ₂ O (v:v 1:1), 0°C→RT, 16h	0
2	Boc ₂ O, KHCO ₃ , Dioxan/H ₂ O (v:v 1:1), 0°C→RT, 16h	0
3	Boc ₂ O, DMAP, MeCN, RT, 12h ^[44]	0

2.5.4 Diskussion: Julia-Kocienski-Route

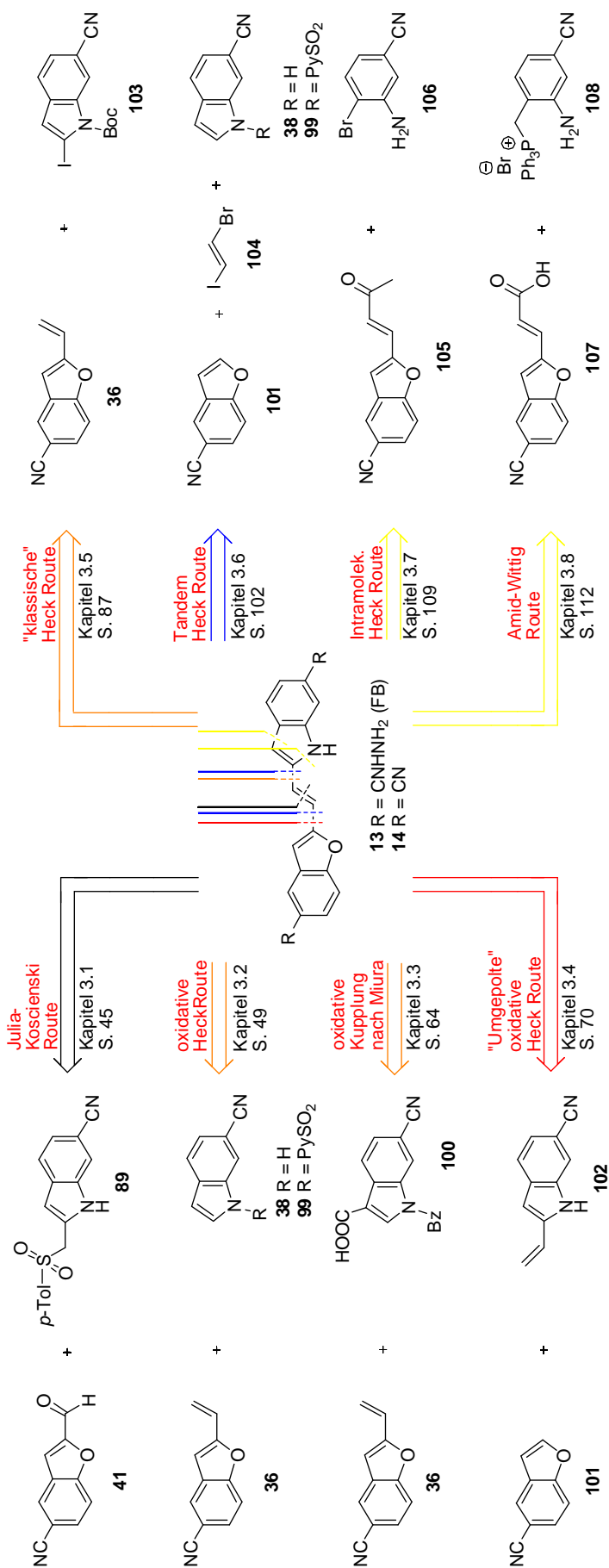
Aufgrund der bisher nicht erreichten Schützung des 2-Amino-4-brombenzaldehyds **98**, weder durch konventionelle (Tabelle 2.8; Einträge 1-2) noch durch eine *in-situ* Variante (Tabelle 2.7; Eintrag 3) ist eine Weiterführung des Synthesekonzepts basierend auf den verwendeten Verbindungen nicht möglich. Um dieses Problem zu umgehen, stehen mehrere Alternativen zur Verfügung. Zum einen wäre ein Wechsel der Schutzgruppe ohne Mehraufwand schnell durchführbar, allerdings ist es nicht auszuschließen, dass es bei Verwendung anderer gängiger Carbamate (Alloc, Cbz) unter deren Entschützungsbedingungen zu erheblichen Nebenreaktionen kommt. Wahrscheinlicher ist jedoch eine Anpassung der Synthese in der Hinsicht, dass die Carbamatschützung vor dem Aufbau der Carbonyl-Funktion erfolgt (Kapitel 3.1).

2.6 Zielsetzung

Die in Kapitel 2.1 vorgestellte Sequenz zu Fast Blue nach Dann^[18a-c, 18e-g] umfasst 15 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 1.5%. Dadurch wird neben der kommerziellen Vermarktung von Fast Blue als Fluoreszenzmarker^[55] auch die potentielle Eignung als Leitstruktur innerhalb der Leukämieforschung eingeschränkt. Zudem konnte in neuesten Untersuchungen

der Gruppe um *Lazo et al.*^[21] die Eignung von Fast Blue und dessen Vorstufe **14** als Mitogen-activated Protein Kinase Phosphatase-1 und -3 Inhibitoren nachgewiesen werden, wodurch die Suche nach einer verbesserten Syntheseroute noch attraktiver wird.

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein neuer Zugang zu Fast Blue etabliert werden, der neben einer reduzierten Stufenzahl (und damit auch eine Erhöhung der Gesamtausbeute) auch eine ausgeprägte strukturelle Vielfalt im Hinblick auf eine spätere Derivatisierung ermöglichen soll. Eine Übersicht zu allen in dieser Arbeit entwickelten und bearbeiteten Retrosynthesen gibt Schema 2.22. Diese umfassen neben den bereits in Kapitel 2 vorgestellten Strategien wie der Julia-Kocienski-Route (Kapitel 3.1, S. 45) auch die „oxidative“ (Kapitel 3.2, S. 49) sowie die „klassische“ Heck-Reaktion (Kapitel 3.5, S. 87). Auf Basis der „oxidativen“ Heck-Reaktion werden neue Vorgehensweisen untersucht, darunter die Verwendung der 2-(Pyridylsulfonyl)-Gruppe als dirigierende Schutzgruppe (Kapitel 3.2, S. 58), eine „oxidative“ Kupplung nach *Miura et al.*^[56] (Kapitel 3.3, S. 64) sowie eine „umgepolte“ Variante (Kapitel 3.4, S. 70). Als Weiterentwicklung der „klassischen“ Heck-Variante wird eine Tandem-Variante unter Verwendung des *trans*-Brom-iodethens **104** erprobt (Kapitel 3.6, S. 102). Abschließend werden zwei Syntheserouten vorgestellt, welche den Aufbau des Indolkörpers als zentrales Syntheseelement beinhalten. Dabei handelt es sich um eine intramolekulare Variante der Heck-Reaktion (Kapitel 3.7, S. 109) sowie die Amid-Wittig-Route (Kapitel 3.8, S. 112).

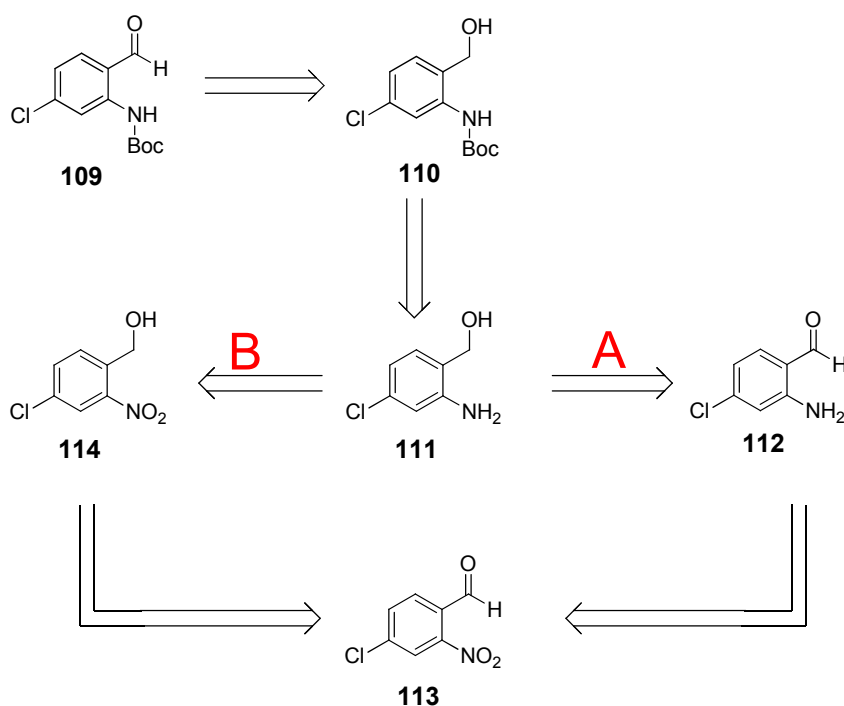


Schema 2.22: In dieser Arbeit behandelte Retrosynthesen zu Fast Blue 13.

3 Ergebnisse

3.1 Aufbau von FB über eine Julia-Kocienski-Reaktion als Schlüsselschritt

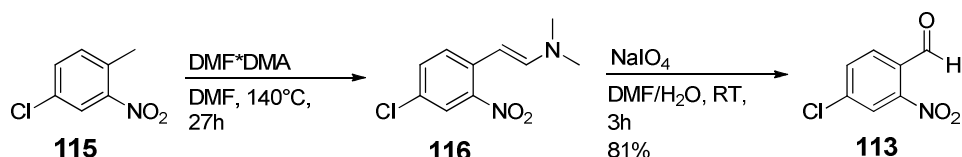
In Abschnitt 2.5 wurde neben der Synthese des Amino-aldehyds **98** auch die Versuche zur nicht gelungenen Synthese (Tabelle 2.8) des *N*-Boc-2-Amino-4-brom-benzaldehyds **95** beschrieben. Um eine Einstellung der Syntheseroute zu vermeiden ist eine angepasste Retrosynthese entwickelt worden (Schema 3.1). Die retrosynthetische Zerlegung zur Zielstruktur **109** (aus Gründen der besseren Verfügbarkeit wurde das Chlor-Derivat verwendet) beginnt mit der Reduktion der Aldehyd-Funktion in den entsprechenden *N*-Boc-geschützten 2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **110**. Dieser soll aus dem ungeschützten 2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **111** gewonnen werden. Als retrosynthetischer Zugang zum Aminoalkohol **111** können zwei Retrosynthesemöglichkeiten evaluiert werden. Zum Einen (Weg A) kann die Verbindung **111** über den Amino-Benzaldehyd **112** auf den korrespondierenden Nitro-Benzaldehyd **113** zurückgeführt werden. Die zweite Variante (Weg B) verläuft über den Nitrobenzylalkohol **114** ebenfalls zu der Verbindung **113**.



Schema 3.1: Angepasste Retrosynthese zum Baustein **109**.

3.1.1 Synthese des Indolylmethylsulfons

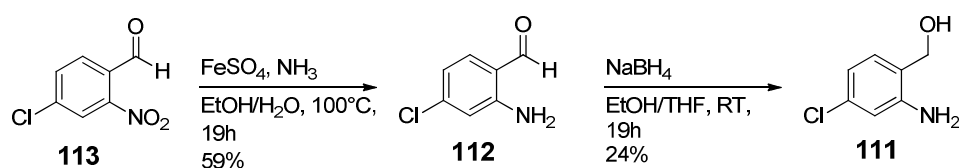
Die Synthese des 4-Chlor-2-nitrobenzaldehyds **113** aus 4-Chlor-2-nitrotoluol **115** verläuft nach *Caron et al.*^[52] über die Zwischenstufe des Enamins **116**, welches *in situ* mit Natriumperiodat zu **113** umgesetzt wird (Schema 3.2). Dabei wird der Aldehyd **113** über die zweistufige Reaktionssequenz mit einer Ausbeute von 81 % (Lit.^[52]: 99%) erhalten.



Schema 3.2: Herstellung von 4-Chlor-2-nitrobenzaldehyd **113**.

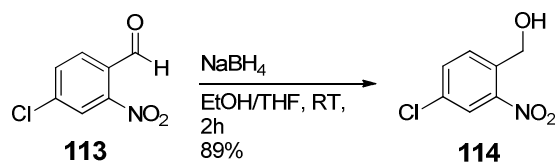
Dem Synthesepan folgend wird zunächst der Nitrobenzaldehyd **113** in Anlehnung an *Müller et al.*^[53] durch Eisen-(II)-sulfat in wässrigem Ethanol unter ammoniakalischen Bedingungen zum Amin **112** in 59%iger Ausbeute reduziert (Schema 3.3).

In der Folgereaktion wird der Aminobenzaldehyd **112** mit 24%iger Ausbeute durch Natriumborhydrid weiter zum entsprechenden Benzylalkohol **111** umgesetzt (Schema 3.3).^[57] Die geringe Gesamtausbeute von 14% über zwei Stufen zum Benzylalkohol **111** genügt nicht dem Anspruch einer optimierten Synthesevariante, sodass die Evaluierung des Syntheseweges B forciert wurde.



Schema 3.3: Reduktion zum 2-Amino-4-chlorbenzaldehyd **112** sowie zum 2-Amino-4-chlor-benzylalkohol **111**.

Entlang des zweiten Retrosynthesewegs (B) wird Verbindung **113** zunächst zum Nitrobenzylalkohol **114** reduziert.^[58] Hierzu wird der 4-Chlor-2-nitrobenzaldehyd **113** in einem Ethanol/Tetrahydrofuran-Gemisch gelöst und mit Natriumborhydrid zur Reaktion gebracht. Der 4-Chlor-2-nitrobenzylalkohol **114** wird in 89%iger Ausbeute isoliert (Schema 3.4).



Schema 3.4: Reduktion zum 4-Chlor-2-nitrobenzylalkohol **114**.

Ausgehend von Verbindung **114** kann die Nitro-Funktion durch Palladium auf Kohle unter einer Wasserstoffatmosphäre in 73%iger Ausbeute zum 2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **111** reduziert werden (Tabelle 3.1; Eintrag 1). Parallel wird **114** in Orientierung an ein Syntheseprotokoll von *Quattropani et al.*^[59] ebenfalls unter Palladium/Kohle-katalysierten Bedingungen, allerdings mit Hydrazin Monohydrat als H₂-Quelle zu **111** umgesetzt (Tabelle 3.1, Eintrag 2). Es wird eine verbesserte Ausbeute von 89 % erzielt.

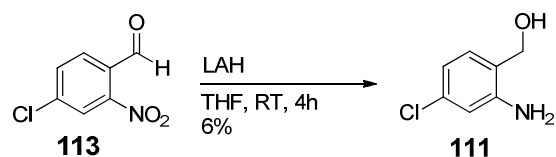
Tabelle 3.1: Hydrierung zum 2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **111**.

OCc1cc(Cl)ccc1[N+](=O)[O-]
 $\xrightarrow{\text{Bedingungen}}$
OCc1cc(Cl)ccc1N

114 **111**

#	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	Pd/C/H ₂ , DCM/MeOH, RT, 19h,	73
2	Pd/C, H ₂ N-NH ₂ , MeOH, Rückfluss 2.5h	89

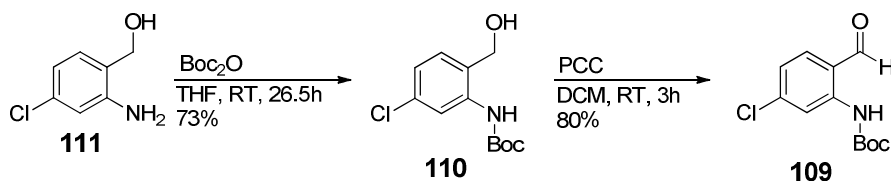
Um einen schnellen Zugang zu Verbindung **111** zu erlangen, wird die Reduktion des Nitrobenzaldehyds **113** mit LAH untersucht, unter der Annahme, dass neben dem Aldehyd auch die Nitrofunktion reduziert wird (Schema 3.5). Dabei kann der 2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **111** mit einer Ausbeute von 6% erhalten werden.



Schema 3.5: Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid zu **111**.

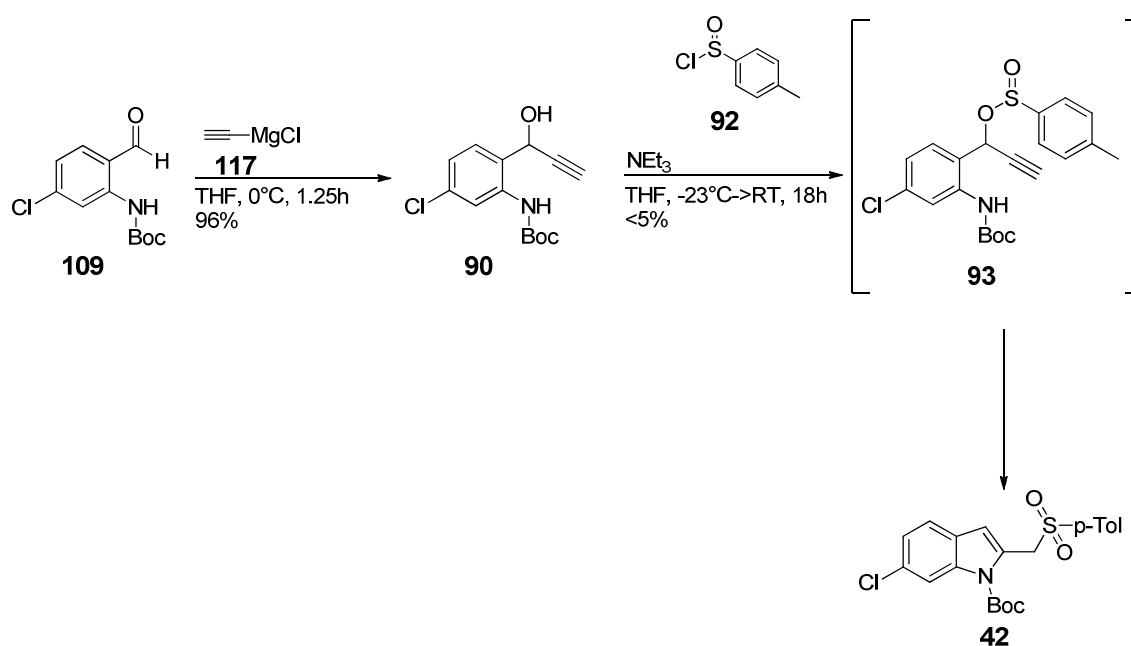
In Orientierung an einem Syntheseprotokoll von *Nugent et al.*^[60] wird der 2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **111** ohne Basenzusatz mit (Boc)₂O in THF umgesetzt (Schema 3.6). Der

literaturunbekannte *N*-Boc-2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **110** wird dabei mit einer Ausbeute von 73 % erhalten. Die weiterführende Oxidation gelingt *via* PCC in DCM und liefert den Benzaldehyd **109** in 80%iger Ausbeute (Schema 3.6).^[61]



Schema 3.6: *N*-Boc-Schützung des 2-Amino-4-chlorbenzylalkohols **111** und anschließende Oxidation zum Benzaldehyd **109**.

Nach der erfolgreichen Synthese des Aromaten **109** kann der weitere Synthesepfad (Schema 2.20) zum Indolylmethylsulfon **42** verfolgt werden. In Orientierung an das Syntheseprotokoll nach *Parsons et al.*,^[62] welches die Bildung von 2-Phenylsulphonylindolen über eine Tandem Sequenz bestehend aus einer sigmatropen Umlagerung/Michael-Addition ausgehend von Propargylalkoholen beschreibt, liefert der nucleophile Angriff des Ethynylmagnesiumchlorids **117** an die Carbonylfunktion von **109** den literaturunbekannten Alkohol **90** in 96%iger Ausbeute (Schema 3.7). Die weitere Umsetzung mit dem Sulfinsäurechlorid **92** unter Zusatz von Et_3N in THF liefert nach sigmatroper Umlagerung das Indol **42**, allerdings in geringer Ausbeute von unter 5% (Schema 3.7).



Schema 3.7: Nucleophiler Angriff von Ethynylmagnesiumchlorid an die Carbonyl-Gruppe des Benzaldehyds **109**, anschließende Sulfonylierung zum Alkin **93** und Zyklisierung zu **42**.

3.1.2 Diskussion: Julia-Kocienski-Route

Die effektivste der getesteten Syntheserouten zur Verbindung **109** verläuft mit einer Gesamtausbeute von 46 % über die vierstufige Reaktionssquenz ausgehend vom 4-Chlor-2-nitrobenzaldehyd **113**. Dabei wird nach Reduktion mit Natriumborhydrid zunächst der 4-Chlor-2-nitrobenzylalkohol **114** erhalten. Anschließende Palladium-katalysierte Reduktion mit Hydrazin Monohydrat liefert den 2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **111**, welcher letztendlich selektiv an der Amino-Funktion mit Boc_2O zum *N*-Boc-2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **110** umgesetzt werden kann. Die abschließende Oxidationsreaktion mit PCC liefert den Aldehyd **109**.

Im weiteren Reaktionsverlauf kann erfolgreich der Propargylalkohol **90** erhalten werden. Nach Einsatz von *p*-Toluolsulfinsäurechlorid **92** wird zunächst intermediär das Alkin **93** gebildet, welches in Orientierung an das *Parsons*-Protokoll^[62] nach sigmatroper Umlagerung zum Indolderivat **42** abreagiert. Die sehr geringe Ausbeute von weniger als 5% verhindert die weitere Anwendung.

Insgesamt kann die Verbindung **90** über fünf Stufen mit einer Gesamtausbeute von 44% bereitgestellt werden. Die validierte Synthese zum Propargylalkohol **90** ermöglicht nun weitere Umsetzungen mit geeigneten Sulfinsäurechloriden (in Anlehnung an die Literatur Phenylsulfinylchlorid^[62]) um eine erfolgreichere Umlagerung doch noch zu ermöglichen. Als Alternative könnte, nach Isolierung des korrespondierenden Sulfinsäureesters, die Initiierung der sigmatropen Umlagerung in Formamid bei 100°C erprobt werden.

Im Verbund mit der zweistufigen Synthese des 5-Brom-2-formylbenzofurans **40** (78%; Kapitel 2.2.4, S. 25) erscheint eine siebenstufige Synthese zum Indolderivat **42** wenig wettbewerbsfähig, da zudem weitere drei Stufen noch nicht durchgeführt werden konnten (Julia-Kocienski-Olefinierung^[63], Einführung der Cyanide^[25] sowie die Bildung der Amidinfunktionen^[21]). Ergo kann der Zugang zu FB, mit einer Julia-Kocienski-Olefinierung als Schlüsselschritt, nur Bestand haben, wenn ein schnellerer und effizienterer Zugang zu aromatischen *N*-Boc geschützten Aminoaldehyden gewährleistet ist.

3.2 Der Aufbau von FB über eine „oxidative“ Heck-Reaktion

3.2.1 Neue Route zum 5-Cyano-2-vinylbenzofuran

Die bisher einzige Durchführung zur Synthese des 5-Cyano-2-vinylbenzofurans **36** wurde bereits unter Abschnitt 2.4.3 (Schema 2.16, S. 37) beschrieben. Besondere Schwierigkeiten verursacht die Einführung der Cyanidfunktion auf der Stufe des 5-Brom-2-formylbenzofurans **40** (Schema 2.16). Mit lediglich 23%iger Ausbeute kann die Synthese des 5-Cyano-2-formylbenzofurans **41** erreicht werden. Die nachfolgende Wittig-Reaktion zum 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** gelingt in nur 18%iger Ausbeute (Schema 2.16). Zwei Faktoren die eine Überarbeitung der Synthese des Benzofuranteils unausweichlich machen.

Folgende alternative Möglichkeiten stehen zur Verfügung:

1.) Die Einführung der Cyanidfunktion als Abschluss der Reaktionssequenz.

Das Cyanierungsprotokoll nach *Weissman et al.*^[47] verwendet Palladium als katalytisch aktives Übergangsmetall zur Einführung der Cyanidgruppe, was mit hoher Wahrscheinlichkeit in Gegenwart des Vinylsystems zu Nebenreaktionen führen kann. Viele andere gängige Methoden arbeiten unter sehr hoher Temperatur (>190°C), was aufgrund der hohen thermischen Belastung keine Alternative darstellt.

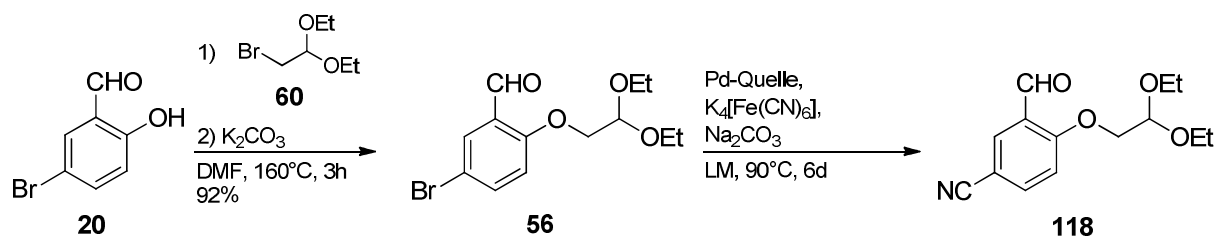
2.) Eine Cyanierung auf der Stufe des Acetals **56**.

Die Einführung der Cyanidfunktion auf Stufe des 5-Brom-2-(2,2-diethoxy)benzaldehyds **56** bietet mehrere Vorteile. Zum einen das Vorhandensein ausschließlich kompatibler funktioneller Gruppen für die Anwendung des *Weissmans*-Protokolls, zum Anderen die verifizierte Thermostabilität (160°C/ 24 Stunden ohne Zersetzung).

3.2.2 Synthesen zum 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36**

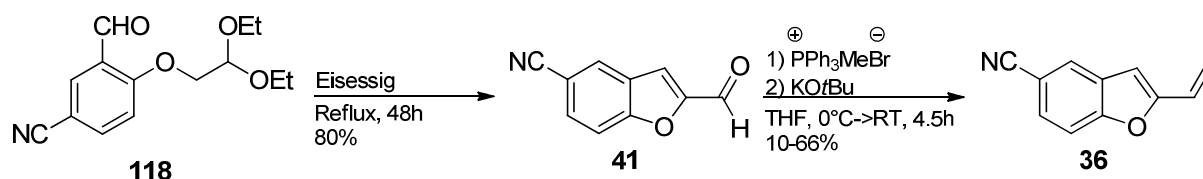
Die Bildung des 5-Brom-2-(2,2-diethoxy)benzaldehyds **56** ist bereits bekannt^[34] und verläuft in 92%iger Ausbeute (Tabelle 3.2). Die folgende Cyanierung wird unter Verwendung des Protokolls nach *Weissman et al.*^[47] durchgeführt und liefert den 5-Cyano-2-(2,2-diethoxy)benzaldehyd **118** (Tabelle 3.2). Der Einsatz verschiedener Katalysatorsysteme und Lösungsmittel ist untersucht worden, wobei optimale Bedingungen bei Verwendung von DMF als Lösungsmittel und Pd(OAc)₂ als Katalysator mit einer Ausbeute von 75% erreicht wurden (Tabelle 3.2, Eintrag 2).

Tabelle 3.2: Synthese des Acetals **118**.



#	LM	Katalysator/Ligand	Ausbeute 118 [%]
1	DMAc	Pd(OAc) ₂	41
2	DMF	Pd(OAc) ₂	75
3	DMF	PdCl ₂ /dppf	72
4	DMF	PdCl ₂	56
5	DMF	PdCl ₂ /PCy ₃	59
6	DMF	PdCl ₂ /Tri- <i>o</i> -tolylphosphin	52

In siedendem Eisessig wird die Deacetalisierung sowie die anschließende Aldolkondensation induziert (Schema 3.8). Das 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** wird mit 80%iger Ausbeute nach 48 Stunden Reaktionszeit isoliert. Die Darstellung des 5-Cyano-2-vinylbenzofurans **36** über eine Wittig-Reaktion aus **41** und dem Triphenylmethylphosphoniumbromid ist bereits bekannt (Schema 2.16). Weitere Durchführungen zeigen, dass der Verlauf der Wittig-Reaktion unter Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat nicht reproduzierbar ist, die Ausbeuten umfassen einen Bereich zwischen 10-66% (Schema 3.8).



Schema 3.8: Fertigstellung der Synthese des 5-Cyano-2-vinylbenzofurans **36**.

Um eine gleichbleibende Quantität in der Herstellung des wichtigen Schlüsselintermediats **36** zu gewährleisten, wird die Wittig-Reaktion unter dem Einfluss verschiedener Basen^[64] untersucht (Tabelle 3.3 Eintrag 1-6). Der Einsatz von 1 Äquivalent der Base *n*-Butyllithium (Eintrag 1) liefert lediglich eine Ausbeute von max. 27%. Auch hier treten Schwankungen der Ausbeute im Bereich von 17-27% auf. Ein geringer Unterschuss an Base (0.95 Äq., Eintrag 2)

zeigt keinerlei positive Entwicklung. Der überstöchiometrische Einsatz von Phosphoniumsalz und Base (Eintrag 3) steigert die Ausbeute auf nahezu 50%.

Die Verwendung der Basen NaH (Eintrag 4 und 5) und NaHMDS (Eintrag 6) weisen einen negativen Effekt auf die Produktbildung aus und liefern Ausbeuten unter 20%.

Ähnliche Ergebnisse werden nach Wechsel des Lösungsmittels zu Toluol erhalten (Einträge 7 und 8). Werden die identischen Reaktionsbedingungen von Eintrag 3 in Toluol angewandt, sinkt die Ausbeute auf 17%, eine Anhebung der Basen sowie Phosphoniumsalz-Äquivalente führt hingegen in 45%iger Ausbeute zum Produkt **36**. Offensichtlich ist eine glatte und reproduzierbare Durchführung mit den hier aufgezeigten Bedingungen nicht möglich.

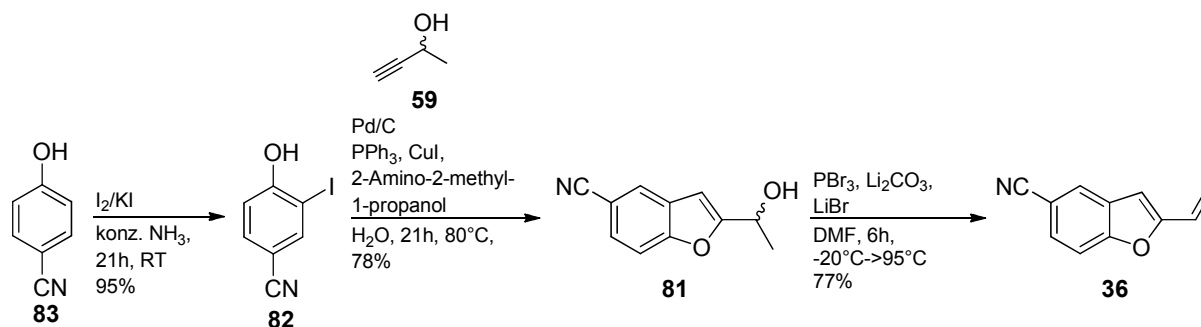
Tabelle 3.3: Evaluierung unterschiedlicher Basen/Lösungsmittel in der Wittig-Reaktion zu **36**.

#	Bedingungen	Ausbeute 36 [%]
1 ^[64a]	<i>n</i> -BuLi (1.0 Äq.), PPh ₃ Me ⁺ Br ⁻ (1.1 Äq.), THF, 0°C->RT, 18h	17-27
2 ^[64a]	<i>n</i> -BuLi (0.95 Äq.), PPh ₃ Me ⁺ Br ⁻ (1.0 Äq.), THF, 0°C->RT, 18h	27
3	<i>n</i> -BuLi (1.67 Äq.), PPh ₃ Me ⁺ Br ⁻ (1.67 Äq.), THF, -78°C->RT, 2h	50
4 ^[64b]	NaH (2.1 Äq.), PPh ₃ Me ⁺ Br ⁻ (1.1 Äq.), THF, 0°C->RT, 24h	<5
5	NaH (1.1 Äq.), PPh ₃ Me ⁺ Br ⁻ (1.1 Äq.), THF, 0°C->RT, 21h	13
6	NaHMDS (0.95 Äq.), PPh ₃ Me ⁺ Br ⁻ (1.0 Äq.), THF, 0°C->RT, 21h	20
7 ^[64c]	KOtBu (1.6 Äq.), PPh ₃ Me ⁺ Br ⁻ (1.7 Äq.), Toluol, 0°C->RT, 18h	17
8	KOtBu (2.0 Äq.), PPh ₃ Me ⁺ Br ⁻ (1.9 Äq.), Toluol, 0°C->RT, 18h	45

Aufgrund dieser Problematik erscheint die Darstellung der Verbindung **36** über diesen Weg nicht praktikabel. Bereits in Kapitel 2.4.2 (S. 36) wurde vorgestellt, dass die Synthese zu **36** über eine dreistufige Sequenz ausgehend von dem 4-Cyanophenol **83** denkbar ist (Schema 3.9). Bisherige Untersuchungen zeigten die Limitierung bei der Synthese und der Verwendung des Chlorids **84** im Rahmen der Sonogashira-Reaktion (Schema 2.15). Demnach muss schon auf dieser Stufe nach Alternativen gesucht werden. Aufgrund des hinreichend beschriebenen Vorteils von Iodiden im Verlauf von Übergangsmetall-katalysierten Kreuzkupplungsmethoden^[65] soll zunächst eine geeignete Methode zur selektiven Iodierung des 4-Cyanophenols **83** etabliert werden.

Die neue Synthesesequenz verwendet ein System aus Iod und Kaliumiodid in wässriger ammoniakalischer Lösung und liefert eine Ausbeute von 95% (Lit.^[66]: 69%) des in *ortho*-

Position zur Hydroxyfunktion iodierten Aromaten **82** (Schema 3.9). Als Nebenprodukt wird in geringer Menge (<5%) das 4-Cyano-2,6-diiodphenol (nicht gezeigt) identifiziert.



Schema 3.9: Iodierung von *p*-Cyanophenol **83** und anschließende Tandem Sonogashira/5-*endo-dig* Zyklisierung^[32, 67] sowie Dehydratisierung mit PBr₃.^[33]

Die anschließende Umsetzung des 4-Cyano-2-iodphenols **82** erfolgt in Anlehnung nach *Pal et al.*^[32] mit racemischen 3-Butin-2-ol **59** (Schema 3.9). Unter Verwendung von Palladium auf Kohle, Triphenylphosphan, Kupfer(I)-iodid und 2-Amino-2-methyl-1-propanol als achirale Base (Literatur verwendet L-Prolinol) wird zunächst eine Sonogashira-Kupplung induziert. Allerdings geht das intermediär gebildete Alkin (nicht gezeigt) eine 5-*endo-dig*-Zyklisierung ein, wodurch in 78%iger Ausbeute der Alkohol **81** isoliert werden kann. Die folgende Dehydratisierung des 5-Cyano-2-(1-hydroxyethyl)benzofurans **81** unter *Marrocchi*-Bedingungen^[33] erfolgt glatt unter Zusatz von Phosphortribromid, Lithiumbromid und Lithiumcarbonat in DMF (Schema 3.9). Das 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** wird mit einer Ausbeute von 77% erhalten.

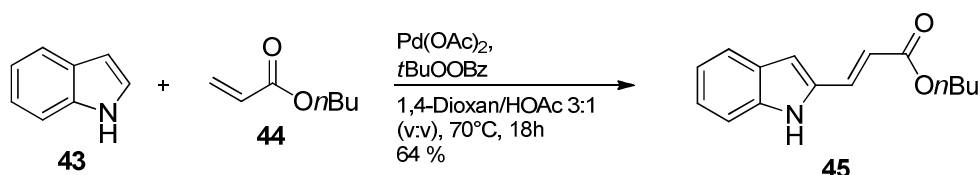
Die Etablierung der überarbeiteten Sequenz ermöglicht die Synthese zum 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** in 57%iger Ausbeute über drei Stufen. Darüber hinaus kann die zwingend notwendige Reproduzierbarkeit erreicht werden, was für die weiteren Vorhaben von großer Wichtigkeit ist.

Zusammen mit der bereits beschriebenen Synthese des 6-Cyanoindols **38** (Kapitel 2.4.4, S. 37) stehen somit beide Edukte zur Durchführung der „oxidativen“ Heck-Reaktion in entsprechenden Quantitäten und Qualitäten bereit.

3.2.3 „Oxidative“ Heck-Reaktion

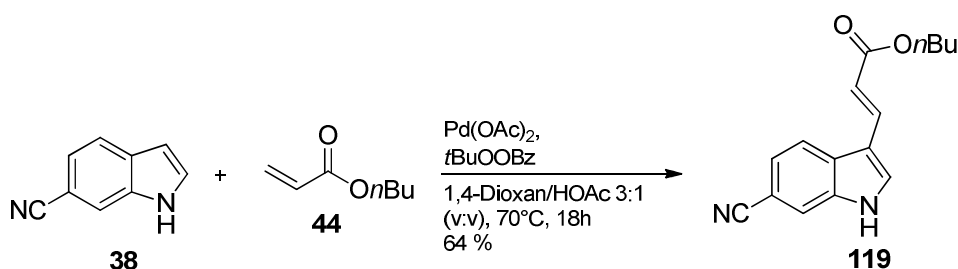
Im Rahmen der Diplomarbeit von *Müller*^[30b] (Kapitel 2.2.7) wurden erste Versuche zur „oxidativen“ Heck-Reaktion nach einem Protokoll von *Gaunt et al.*^[27] beschrieben. Zu diesem Zeitpunkt konnte jedoch kein Produkt isoliert werden, was vermutlich mit der unzureichenden

Reinheit des Benzofuranteils begründet werden kann. *Gaunt* beschreibt die „oxidative“ Heck-Reaktion an dem unsubstituierten Indol **43** und verwendet verschieden substituierte Alkene. Als Modellreaktion dient dabei die Umsetzung von **43** mit dem *n*-Butylacrylsäureester **44**. Um die generelle Durchführbarkeit zu validieren wird zunächst die Modellreaktion nach *Gaunt et al.*^[27] durchgeführt (Schema 3.10) und liefert ein Ergebnis, welches identisch zu den publizierten Daten ist.



Schema 3.10: Validierung der „oxidativen“ Heck-Reaktion nach *Gaunt et al.*^[27]

Da das 6-Cyanoindol **38** aufgrund der elektronenziehenden Cyanid-Funktion differierende elektronische Grundvoraussetzungen mit sich bringt, wird **38** zum direkten Vergleich ebenfalls mit dem *n*-Butylacrylsäureester **44** umgesetzt (Schema 3.11).

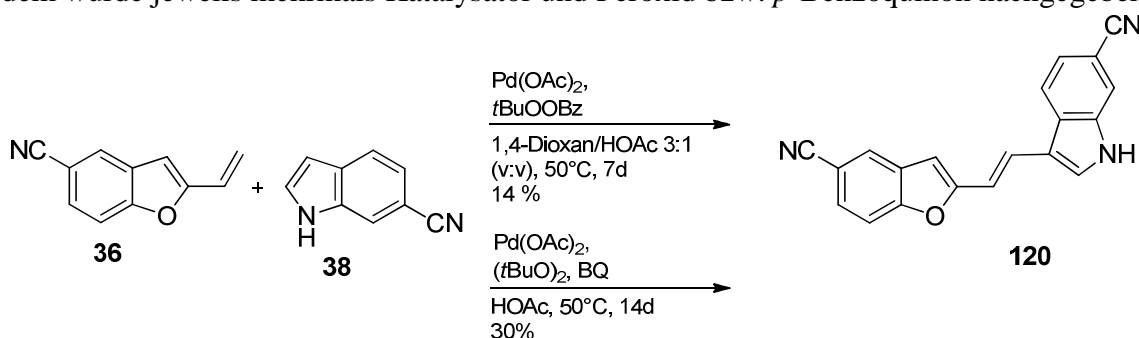


Schema 3.11: Durchführung des Gaunt Protokolls mit dem 6-Cyanoindol **38**.^[27]

Vollkommen unerwartet liefert die Umsetzung ebenfalls in 64%iger Ausbeute das Produkt einer „oxidativen“ Heck-Reaktion mit einer Substitution in der 3-Position des Indols **38**. Dieser Befund kann durch ^1H -NMR-Spektroskopie, auf Basis des Vergleichs 2- und 3-acrylierter Indole^[27], bestätigt werden. Dabei zeigen in 2-Position acrylierte Indole eine Verschiebung für das verbleibende Proton in 3-Position im Bereich von $\delta_{\text{H}} \approx 6.7\text{-}6.8$ ppm sowie eine $^4J_{\text{NH},3} \approx 1.6\text{-}1.8$ Hz. Im Gegensatz dazu zeigen in 3-Position acrylierte Indole für das Proton in der 2-Position eine Tieffeld-Verschiebung um $\Delta\delta \approx 0.7\text{-}1.0$ ppm sowie eine $^3J_{\text{NH},2} \approx 2.6\text{-}2.7$ Hz. Da das isolierte Produkt neben einer Verschiebung von $\delta_{2\text{-H}} = 7.692$ ppm ebenfalls eine $^3J_{\text{NH},2} = 2.9$ Hz aufweist, ist von einer erfolgten Substitution in der 3-Position des 6-Cyanoindols **38** auszugehen. Genau diese Regioselektivität sollte durch das verwendete Lösungsmittelsystem eigentlich vermieden bzw. benachteiligt werden. Nach dem postulierten

Reaktionsmechanismus *Gaunts*^[27] erfolgt unter neutralen Bedingungen nach der Carbopalladierung in 3-Position eine rasche Deprotonierung des verbleibenden Protons, sodass der bevorzugte Reaktionsweg zu Bindungsknüpfungen in der 3-Position führt. Unter aciden Reaktionsbedingungen sollte diese Deprotonierung stark verlangsamt werden. Daraufhin erfolgt eine Migration der PdX-C3 Bindung zu der aktivierten C-2 Position.^[27, 68] Als Resultat erfolgt eine Bindungsknüpfung bevorzugt in der 2-Position. Wird nun ein Indolkörper verwendet, der mit einer stark elektronenziehenden Funktion substituiert ist, so scheint auch unter stark aciden Bedingungen die Deprotonierung schneller zu erfolgen als die Migration in die 2-Position.

Ein erneuter Versuch die „oxidative“ Heck-Reaktion zwischen dem 6-Cyanoindol **38** und dem 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** unter vergleichbaren Bedingungen nach *Gaunt et al.* sowie dem japanischen Patent nach *Y. Fujiwara, C. Jia*^[36a] zu etablieren, führt in beiden Fällen zum Produkt **120**, was wiederum dem unerwünschten Kupplungsprodukt in der 3-Position entspricht. Die Schlüsselschritte verlaufen einmal mit 14% und einmal mit 30% Ausbeute (Schema 3.12). Bei beiden Varianten wurde die Reaktionsdauer auf 7 bzw. 14 Tage erhöht, zudem wurde jeweils mehrmals Katalysator und Peroxid bzw. *p*-Benzoquinon nachgegeben.



Schema 3.12: „Oxidative“ Kupplungen der Nitrile **36** und **38**.

Zur Verifizierung der Zuordnung der ^1H -NMR und ^{13}C -NMR-Signale wurde hier ein 1,1-ADEQUATE-NMR-Spektrum^[69] aufgenommen (Abbildung 3.1). Man erhält lediglich 1J -Korrelationen über die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen ausgehend von dem Kohlenstoffatom, dessen Proton detektiert wurde (Pseudo $^2J_{\text{CH}}$ -Korrelation). Hingegen werden im ^{13}C , ^1H -HMBC-NMR-Spektrum Korrelationen über zwei, drei und selten vier Bindungen detektiert, die nicht einfach voneinander unterschieden werden können. Deshalb ist es mit dieser Methode möglich, die Position des Protons über die Anzahl der Korrelationspeaks zu bestimmen.

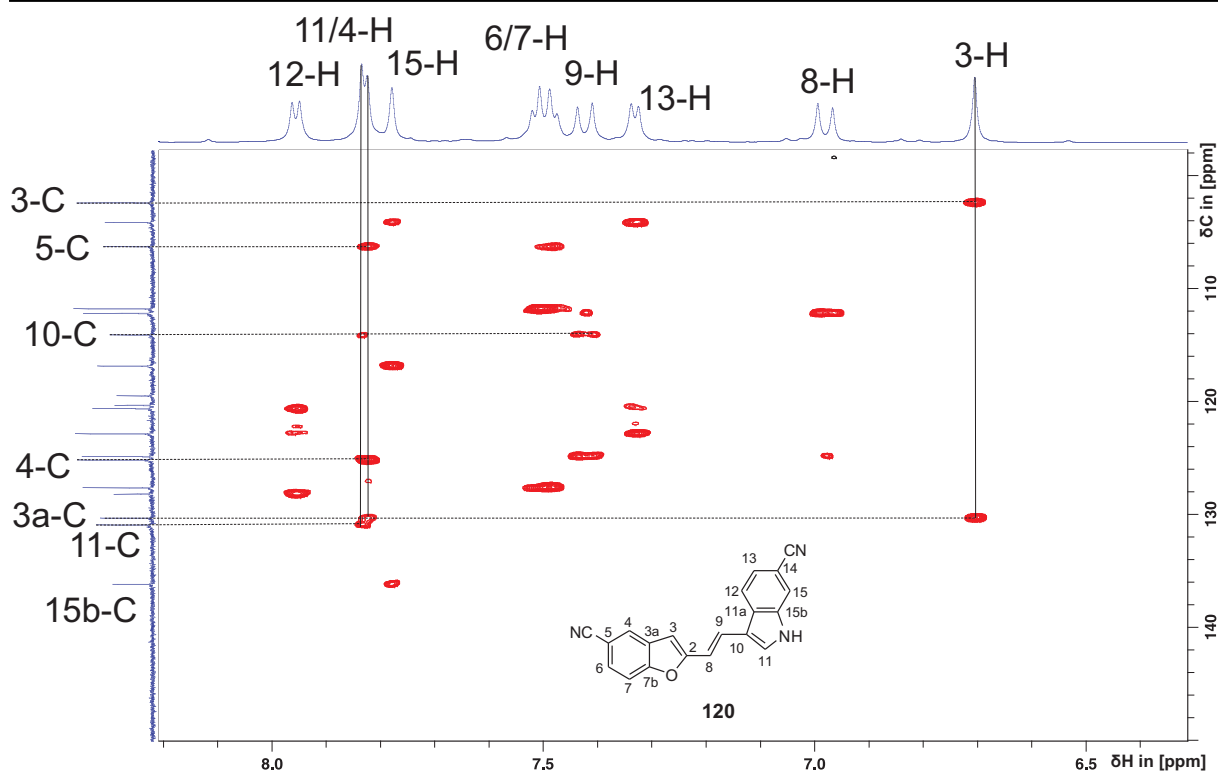


Abbildung 3.1: 1,1-ADEQUATE-NMR-Spektrum zur Bestimmung des korrekten Substitutionsmusters im Produkt der „oxidativen“ Heck-Reaktion.

Für das Proton in Position 11 zeigt das Spektrum zwei Kopplungen, nämlich zu 11-C (Autokorrelation) und 10-C, demnach nur eine relevante Kopplung. Hätte die „oxidative“ Bindungsbildung in der 2-Position des Indols stattgefunden, so müssten zwei Korrelationssignale resultieren, neben der bereits bestehenden Korrelation zu 10-C auch zu 11a-C. Da dies nicht der Fall ist, lässt sich sicher sagen, dass Verbindung **120** im Verlauf der „oxidativen“ Heck-Reaktion gebildet wurde und somit das Produkt einer falschen Konnektivität erhalten wurde.

Um dennoch die hohe Attraktivität der „oxidativen“ Heck-Reaktion zur Herstellung von Fast Blue auszunutzen werden weitere Untersuchungen mit variierenden Reaktionsbedingungen erprobt (Tabelle 3.4). Bei Anhebung der Palladiummenge auf 0.5 Äq. wird zwar keine Steigerung der Ausbeute erreicht, doch die Reaktionszeit konnte drastisch auf 72 Stunden verkürzt werden (Eintrag 1). Um eine Aktivierung der 2-Position zu erreichen, wurden verschiedene Lösungsmittel erprobt. Entlang der Reihe Chloressigsäure (Eintrag 2), Dichloressigsäure (Eintrag 3) sowie Trifluoressigsäure (Eintrag 4) konnte keine Produktbildung nachgewiesen werden. Das zeigt deutlich die Sensibilität der „oxidativen“ Heck-Reaktion in Bezug auf Abweichungen von den optimalen Reaktionsbedingungen. Zum Abschluss wurde ein Lösungsmittelgemisch bestehend aus Dioxan/AcOH/DMSO (9:3:1; 0.4 M) nach *Beck et al.*^[70] erprobt. Auch der stöchiometrische Einsatz von Pd(OAc)₂ führt nach 36 Stunden zu keinem isolierbaren Kupplungsprodukt.

Tabelle 3.4: Optimierungsversuche der „oxidativen“ Heck-Reaktion.

#	Bedingungen	Lösungsmittel	Ausbeute
1	0.5 Äq. Pd(OAc) ₂ , 1.3 Äq. (tBuO) ₂ , 0.625 Äq. BQ, 50°C, 72h ^[a]	HOAc	25%
2	0.02 Äq. Pd(OAc) ₂ , 1.5 Äq. (tBuO) ₂ , 0.025 Äq. BQ, 50°C, 10d ^[a]	Chloressigsäure	-
3	0.02 Äq. Pd(OAc) ₂ , 1.5 Äq. (tBuO) ₂ , 0.025 Äq. BQ, 50°C, 10d ^[a]	Dichloressigsäure	-
4	0.02 Äq. Pd(OAc) ₂ , 1.5 Äq. (tBuO) ₂ , 0.025 Äq. BQ, 50°C, 10d ^[a]	TFA	-
5 ^[70]	1.0 Äq. Pd(OAc) ₂ , 1.0 Äq. tBuOOBz, 35°C, 36h ^[b]	1,4-Dioxan/AcOH/DMSO (9:3:1; 0.4 M)	-

^[a] Verhältnis Indol : Benzofuran 1:1. ^[b] Verhältnis Indol : Benzofuran 1:2.

3.2.4 Diskussion: „Oxidative“ Heck-Reaktion

Die unter Kapitel 3.3.2 (S. 50) vorgestellte Synthese des 5-Cyano-2-vinylbenzofurans **36** ausgehend vom Bromsalicylaldehyd **20** konnte über eine vierstufige Synthese erreicht werden. Problematisch ist allerdings, dass die abschließende Wittig-Reaktion unter stark schwankenden Ausbeuten leidet. Auch nach einer breiten Evaluierung verschiedenster Bedingungen sowie dem Einsatz unterschiedlichster Basen kann kein verlässlicher Zugang erreicht werden. Als Alternative erfolgt die Synthese ausgehend vom *p*-Cyanophenol **83** wobei der anschließende Aufbau des Benzofuranteils *via* Tandem Sonogashira/5-*endo-dig* Zyklisierung gelingt. Die Verbindung **36** kann über insgesamt drei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 57% hergestellt werden.

Die Anwendung des *Gaunt*-Protokolls bei der Umsetzung zwischen dem 6-Cyanoindol **38** und dem *n*-Butylacrylsäureester **44** liefert in 64%iger Ausbeute den 3-(6-Cyanoindol)-acrylsäure-*n*-butylester **119**. Die „oxidative“ Heck-Reaktion kann zwar erfolgreich auf das 6-Cyanoindol **38** übertragen werden, jedoch entsteht das Produkt mit falscher Regioselektivität am Indol.

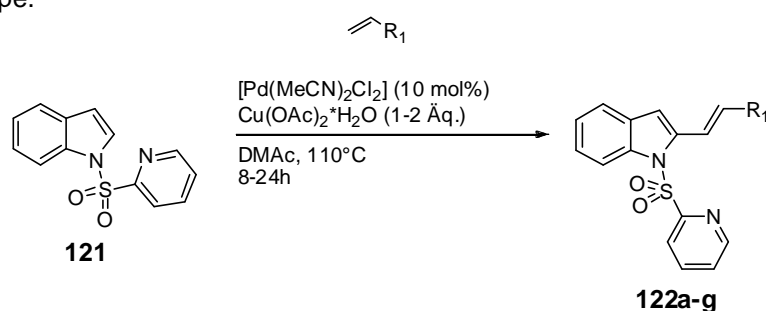
Die Durchführung der „oxidativen“ Heck-Reaktion zwischen dem Indol **38** und dem Benzofuran **36** unter *Gaunt*-Bedingungen liefert das unerwünschte Kupplungsprodukt **120** in 14%iger Ausbeute bei massiver Nebenproduktbildung. Als Alternative ist die Reaktion unter *Y. Fujiwara*-Bedingungen^[36a] durchgeführt worden, wobei ebenfalls **120**, diesmal mit 30% Ausbeute isoliert werden kann. Um die Problematik der solvenskontrollierten

Regioselektivität zu umgehen, stehen Protokolle zur Verfügung, welche die 2-Position von Indolkörpern über eine dirigierende Schutzgruppe aktivieren. In Kapitel 3.2.5 wird der Einsatz der 2-Pyridylsulfonyl-Gruppe nach *Carretero et al.*^[71] im Rahmen der „oxidativen“ Heck-Reaktion vorgestellt.

3.2.5 Verwendung eines *N*-(2-Pyridylsulfonyl) geschützten 6-Cyanoindols

Ein erst kürzlich erschienenenes Syntheseprotokoll nach *Carretero et al.*^[71] verspricht neue Impulse auf dem Gebiet der „oxidativen“ Heck-Reaktion. Die zwar bekannte, aber in der „oxidativen“ Heck-Reaktion neuartige Schutzgruppe 2-Pyridylsulfonyl liefert eine hervorragende Regioselektivität bezüglich der C2/C3 Alkenylierung. Ein weiterer Vorteil dieser angepassten konzeptionellen Methodik liegt in den zwischen 10-20% höheren Ausbeuten bei Umsetzung mit identischen Acrylsäurederivaten (Tabelle 3.5; Einträge 1-4) im Vergleich zu den Umsetzungen nach *Gaunt et al.*^[27] (Kapitel 2.2.2, S. 23). Außerdem konnte die Substratbreite auch auf styrolische Systeme erweitert werden (Einträge 5-7). Die beste Ausbeute wird mit Styrol selbst (Eintrag 5) erzielt, gefolgt vom elektronenreicheren *p*-Methoxystyrol (Eintrag 7). Auch für das etwas elektronenärmere *p*-Fluorostyrol (Eintrag 6) kann eine hervorragende Ausbeute von 68% erzielt werden. Styrolerivate sind nicht nur aufgrund ihres Aufbaus, sondern auch wegen ihrer elektronischen Eigenschaften mit den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Systemen vergleichbar.

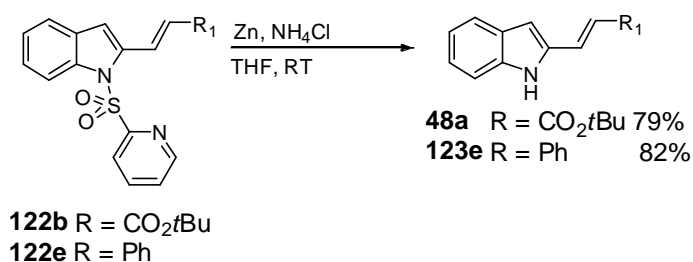
Tabelle 3.5: Beispiele für die Durchführung der „oxidativen“ Heck-Reaktion mit dirigierender Schutzgruppe.



#	R ₁	Produkt	Ausbeute [%]
1	CO ₂ <i>n</i> Bu	122a	72
2	CO ₂ <i>t</i> Bu	122b	78
3	CONMe ₂	122c	45
4	PO(OEt) ₂	122d	62
5	Ph	122e	85

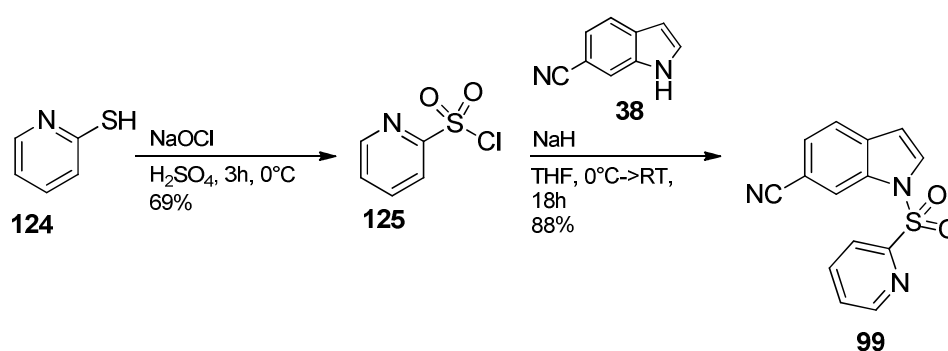
6		122f	68
7		122g	80

Nach erfolgreicher Alkenylierung kann die Schutzgruppe reaktiv durch Zink/Ammoniumchlorid^[71b] in THF bei Raumtemperatur entfernt werden (Schema 3.13).



Schema 3.13: Entfernung der (2-Pyridyl)sulfonyl-Schutzgruppe.

Zunächst erfolgt die Herstellung der Schutzgruppe. Nach der literaturbekannten Synthese^[72] wird 2-Mercaptopyridin **124** in Schwefelsäure gelöst und anschließend bei 0°C langsam mit Natriumhypochlorit versetzt (Schema 3.14). Das 2-Pyridyl-sulfonylchlorid **125** wird in Übereinstimmung mit der Literatur in 69%iger Ausbeute isoliert und ohne weitere Aufreinigung direkt weiter umgesetzt.

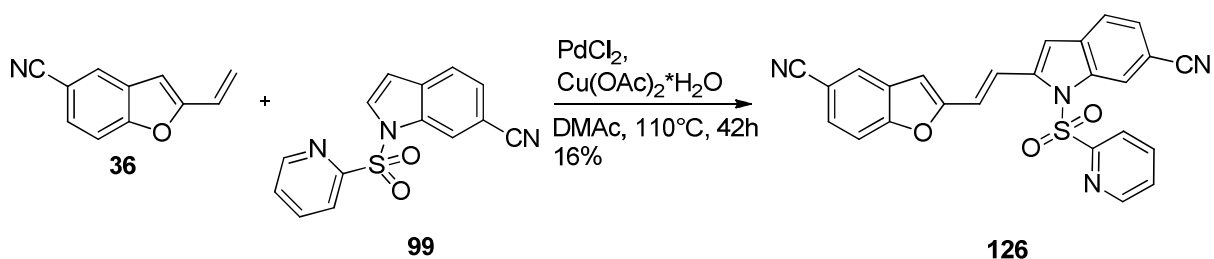


Schema 3.14: Synthese des (2-Pyridyl)sulfonylsäurechlorids **125**, sowie die Anbringung der Schutzgruppe auf das 6-Cyanoindol **38**.^[71]

Die anschließende Umsetzung zum Sulfonamid **99** erfolgt ebenfalls in Anlehnung an das Protokoll von Carretero *et al.*^[71] Das 6-Cyanoindol **38** wird mit Natriumhydrid in THF bei 0°C deprotoniert und mit dem frisch hergestellten 2-Pyridylsulfonylsäurechlorid **125** versetzt. Das *N*-(2-Pyridyl)sulfonyl-6-cyanoindol **99** ist daraufhin in 88%iger Ausbeute isolierbar (Schema 3.14).

Die „oxidative“ Kupplung nach *Carretero et al.*^[71] (Schema 3.15) verwendet PdCl₂ als katalytisch wirksame Komponente und Kupfer(II)-acetat Monohydrat als Oxidationsmittel.^[73] Bei Bestätigung der genannten Vorteile, also bessere Regioselektivität sowie Aktivität, würde die peroxidfreie Syntheseführung den Einsatz im großen Maßstab deutlich unproblematischer als Durchführungen nach *Gaunt et al.* und somit auch deutlich attraktiver gestalten.

Eine erste Anwendung, bei Verwendung von 3 Äquivalenten **36**, liefert nach Flash-Säulenchromatographie das Kupplungsprodukt **126** mit einer Ausbeute von 16% in Form eines roten Pulvers nach 42 Stunden rühren bei 110°C (Schema 3.15).



Schema 3.15: Erste erfolgreiche Darstellung des Fast Blue Vorläufers **126** über eine „oxidative“ Heck-Reaktion.

Durch die Kombination eines ¹³C, ¹H-HSQC (nicht gezeigt) und ¹³C, ¹H-HMBC-Experiments (Abbildung 3.2) können alle Signale der Kohlenstoffatome und Protonen der Verbindung **126** zugeordnet werden. Ausgangspunkt für die Zuordnung des Benzofuranfragments ist das eindeutig identifizierbare Signal des Protons 3-H ($\delta_{3-H} = 7.172$ ppm), welches über die Analyse eines ¹³C, ¹H-HSQC mit dem Kohlenstoffatom 3-C ($\delta_{3-C} = 107.53$ ppm) verknüpft werden konnte. Das weitere Zuordnen im ¹³C, ¹H-HMBC-Experiment ermöglicht die Identifikation der Kohlenstoffatome 2-C, 7b-C und 4-C ($\delta_{2-C} = 155.71$, $\delta_{7b-C} = 156.22$, $\delta_{4-C} = 126.58$ ppm). Durch wechselseitiges Zuordnen im ¹³C, ¹H-HSQC- sowie ¹³C, ¹H-HMBC-Experiment können auch die restlichen Protonen und Kohlenstoffatome des Benzofuranteils bestimmt werden. Das Kohlenstoffatom 9-C kann über die HMBC-Kreuzpeaks 9-C/8-H sowie 9-C/11-H zugeordnet werden ($\delta_{9-C} = 119.02$ ppm). Das Kohlenstoffatom 8-C hingegen zeigt die Korrelation 8-C/9-H und 8-C/3-H ($\delta_{8-C} = 121.03$ ppm). Die Zuordnung der Protonen 8-H und 9-H ($\delta_{8-H} = 7.487$, $\delta_{9-H} = 7.926$ ppm) ermöglicht die Identifizierung des Protons 11-H sowie des Kohlenstoffatoms 11-C ($\delta_{11-H} = 7.470$, $\delta_{11-C} = 108.67$ ppm). Über die Korrelationen zu 8-H und 11-H kann eindeutig 10-C zugeordnet werden ($\delta_{10-C} = 141.75$ ppm) sowie die restlichen Signale des Indolteils. Der Einstieg, und die anschließende komplette Zuordnung, in das Spinsystem des Pyridylfragments gelingt über das zweifelsfrei identifizierbare Proton 20-H ($\delta_{20-H} = 8.640$ ppm).

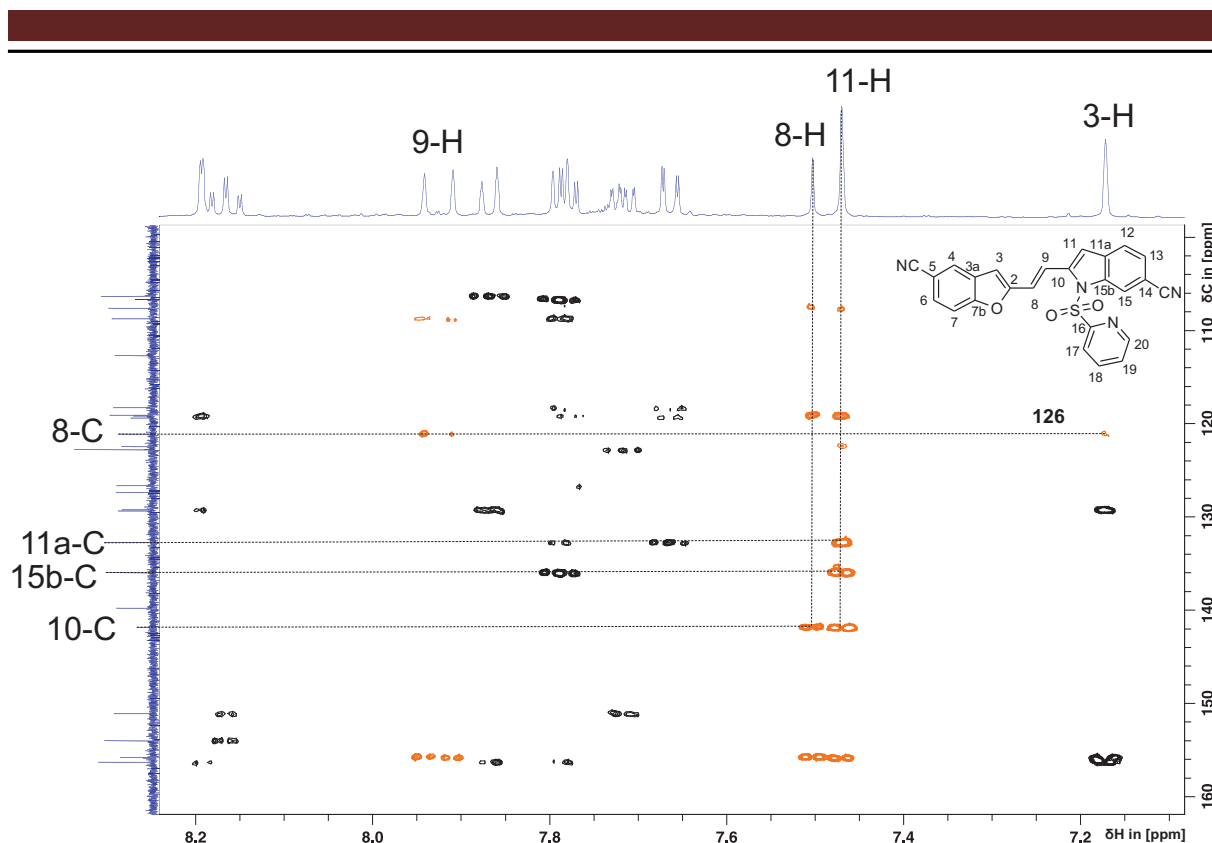


Abbildung 3.2: Auszug aus dem ^{13}C , ^1H -HMBC-NMR-Spektrum von 6-Cyano-2-(2-(5-cyano-benzofuran)-ethylen)-1-(2-pyridylsulfon)-indol **126**.

Zur Verifizierung des korrekten Substitutionsmusters des Kupplungsprodukts **126** wird ein Abgleich der $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopischen Daten mit **120** vorgenommen (Tabelle 3.6), für das eine Verknüpfung in der 3-Position des Indolteils durch ein 1,1-ADEQUATE-NMR-Spektrum (Abbildung 3.1) bewiesen werden konnte.

Tabelle 3.6: Vergleich der relevanten $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -Verschiebungen (ppm) der Kupplungsprodukte **120** und **126**.

	120	126
11-H	8.122	7.470
11-C	131.83	108.67
10-C	113.57	141.75
9-C	124.89	119.02
8-C	111.92	121.03
11a-C	127.81	132.66

Im ^1H -NMR-Spektrum zeigt das Proton 11-H (hier die 3-Position) der Verbindung **126** eine deutliche Hochfeld-Verschiebung nach $\delta_{11-\text{H}} = 7.470$ ppm, was einer Differenz von $\Delta\delta \approx 0.7$ ppm entspricht. Signifikantere Unterschiede treten im ^{13}C -NMR-Spektrum auf. Für das Kohlenstoffatom 11-C, welches bei **120** der 2-Position des Indols entspricht, konnte das

Signal bei einer Verschiebung von $\delta_{11-C} = 131.83$ ppm zugeordnet werden. Bei **126** hingegen (hier die 3-Position am Indol) wird dieses Kohlenstoffatom einer Verschiebung bei $\delta_{11-C} = 108.67$ ppm zugeordnet, was einem Unterschied von $\Delta\delta \approx 23$ ppm entspricht! Gleiches gilt für das quartäre Kohlenstoffatom 10-C, welches eine direkte Verknüpfung mit der *trans*-Doppelbindung aufweist. Dabei kann eine deutliche Tieffeld-Verschiebung von $\Delta\delta \approx 28$ ppm nach $\delta_{10-C} = 141.75$ ppm bei **126** beobachtet werden. Deutlich schwächer, aber immer noch auffällig, sind hingegen die Unterschiede für die Kohlenstoffatome 8-C, 9-C und 11a-C. Hier werden Abweichungen zwischen $\Delta\delta \approx 4-9$ ppm registriert.

Durch $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie (Abbildung 3.2, ^{13}C , ^1H -HMBC) kann die Richtigkeit der Konnektivität der Verbindung **126** bestätigt werden, was somit die erste erfolgreiche Darstellung eines Fast Blue Vorläufers über eine „oxidative“ Heck-Reaktion darstellt.

Da der deutlich überstöchiometrische Einsatz von 3 Äquivalenten des 5-Cyano-2-vinylbenzofurans **36** jedoch atomunökonomisch erscheint, wird eine angepasste Durchführung mit lediglich 2 Äquivalenten erprobt. Durch die Anhebung der Reaktionszeit auf fünf Tage soll ein vergleichbares Ergebnis erzielt werden. Allerdings können nur Spuren an Produkt *via* Massenspektrometrie detektiert werden. Durch Variation der Palladiumquelle vom polymeren Palladium-(II)-chlorid hin zum oligomeren Palladium-(II)-acetat soll eine Produktbildung aufgrund der gesteigerten Aktivität des Katalysators erreicht werden. Überraschenderweise ist auch hier keine Produktbildung nachweisbar (Eintrag 2), obwohl $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ die am häufigsten eingesetzte Pd-Quelle für ligandenfreie Umsetzungen ist.

Weitere Optimierungsversuche sind im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt worden, wobei immer 2 Äquivalente Benzofurankomponente **36** eingesetzt worden sind (Tabelle 3.7). Eintrag 1 der Tabelle 3.7 kennzeichnet die bisher einzig erfolgreiche Anwendung, die zuvor in Schema 3.15 vorgestellt wurde. Ein Wechsel des Lösungsmittels zeigt bei Verwendung von Acetonitril einen vollkommenen Ausbeuteverlust. Lediglich die massenspektrometrische Analyse gibt Hinweise für eine Produktbildung. Wird stattdessen 1,4-Dioxan^[74] verwendet so können 12% der Verbindung **126** isoliert werden (Eintrag 3). Weder der Wechsel der Palladiumquelle zu $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (Eintrag 4) noch der Zusatz von *p*-Benzochinon^[74-75] (Eintrag 5) führen zu einer Produktbildung. Der Versuch über ein Cosolvens^[74-75], also einem Lösungsmittelgemisch eine Verbesserung der Ausbeute zu erzielen (Eintrag 6), führt zu keinem Erfolg. Bei Einsatz des Oxidationsmittels Cerammoniumnitrat (CAN), wobei allerdings bisher keine Literaturpräsenz für den Einsatz in oxidativen CH-Kupplungen vorhanden ist, unter verschiedenen Reaktionsbedingungen (Einträge 7-10) ist in keinem Fall eine Produktbildung zu beobachten.

Tabelle 3.7: Optimierungsarbeit zur Durchführung der „oxidativen“ Heck-Reaktion.

#	Lösungsmittel [5 ml]	Dauer [d]	Pd-Quelle [20 mol%]	Oxidationsmittel	Additiv	Ausbeute [%]
1	DMAc	5	PdCl ₂	Cu(OAc) ₂ *H ₂ O	-	16
2	MeCN	5	PdCl ₂	Cu(OAc) ₂ *H ₂ O	-	Spuren
3	Dioxan	5	PdCl ₂	Cu(OAc) ₂ *H ₂ O	-	12
4	Dioxan	5	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ *H ₂ O	-	Spuren
5	Dioxan	5	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ *H ₂ O	<i>p</i> -Benzoquinon (0.4 Äq.)	Spuren
6	Dioxan/MeCN (2ml)	5	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ *H ₂ O	<i>p</i> -Benzoquinon (0.4 Äq.)	-
7	Dioxan	5	PdCl ₂	CAN	-	-
8	Dioxan	5	Pd(OAc) ₂	CAN	-	-
9	Dioxan/MeCN (2ml)	5	PdCl ₂	CAN	-	-
10	Dioxan/Ether (2 ml)	5	PdCl ₂	CAN	-	-
11	DMF	8 h (μ W)	Pd(OAc) ₂	Cu(OAc) ₂ *H ₂ O		5

Keine der bisher beschriebenen „oxidativen“ Heck-Varianten führt bei Verwendung von Pd(OAc)₂ als Katalysator zu einer konkurrenzfähigen Ausbeute an Kupplungsprodukt **126**. Unter Mikrowellenbedingungen^[76] (8 Stunden, 120°C, Eintrag 11) kann zwar **126** isoliert werden, allerdings handelt es sich dabei um lediglich 5% Ausbeute.

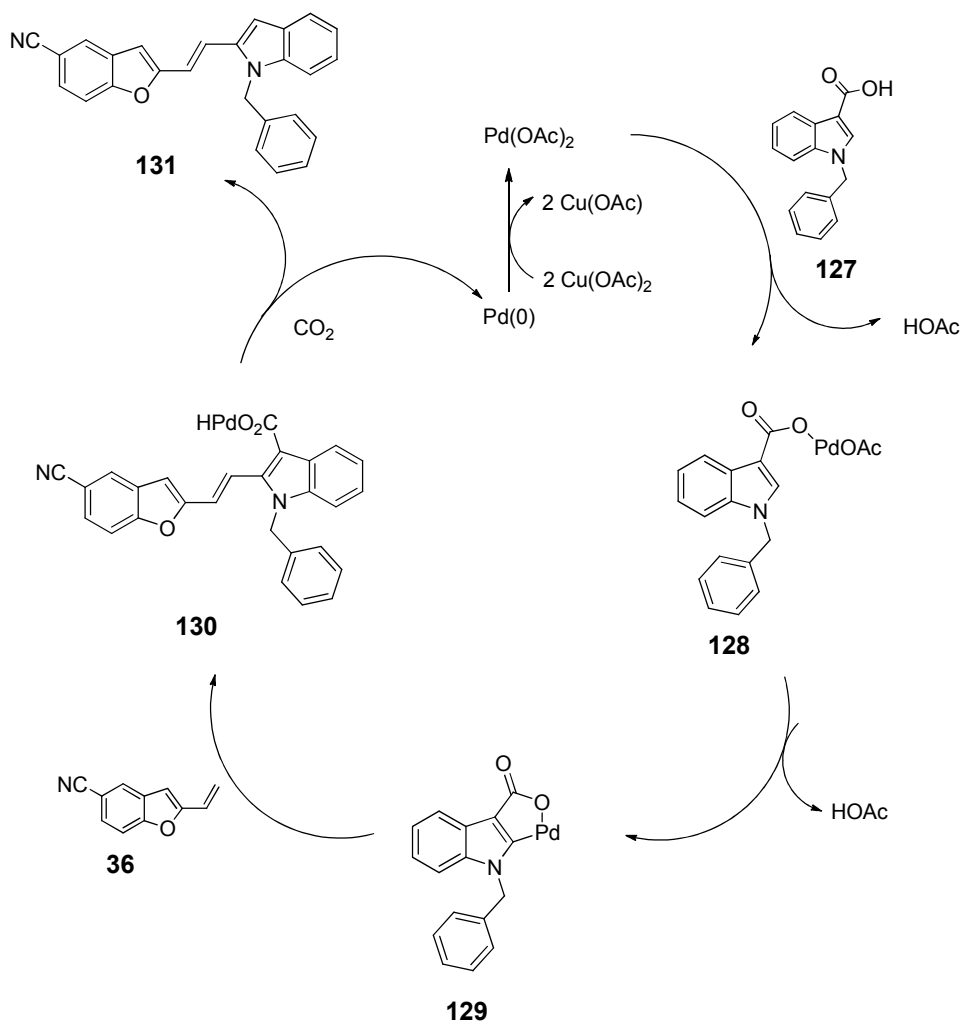
3.2.6 Diskussion: „Oxidative“ Heck-Reaktion unter Verwendung der *N*-(2-Pyridylsulfonyl)-Funktion als dirigierende Schutzgruppe

Die Durchführung des Schlüsselschritts liefert im besten Fall lediglich 16% Ausbeute (Tabelle 3.7, Eintrag 1). Versuche einer Durchführung unter Verwendung von 2 Äquivalenten Benzofuran **36** zu etablieren führt bei der Vielzahl der Versuche entweder nur zu Spuren oder zu gar keiner Produktbildung. Lediglich bei Verwendung des Lösungsmittels 1,4-Dioxan ist **126** in 12%iger Ausbeute darstellbar. Demnach ist die Minimierung der Benzofurankomponente ein kontraproduktiver Vorgang. Eine Anpassung der Dosierung der Benzofurankomponente über die bereits erprobten 3 Äquivalente hinaus ist mit der gewünschten konzeptionellen Ausrichtung dieser Arbeit nicht kompatibel. Die vinylische

Komponente **36** ist ausschließlich über die in Kapitel 3.2.2 (S. 50) beschriebene dreistufige Syntheseroute zugänglich und trägt somit im gleichen Umfang wie die Indolkomponente zur Wirtschaftlichkeit und Effizienz dieser Route bei. Darüber hinaus verliert die Route aufgrund der zwei zusätzlichen Synthesestufen, bei nur 16%iger Ausbeute im Schlüsselschritt deutlich an Attraktivität. Deswegen bedeutet dies die Einstellung der synthetischen Anstrengungen im Rahmen dieses Synthesekonzepts.

3.3 Der Aufbau von FB über eine „oxidative“ Kupplung nach *Miura*

Eine weitere Variante der C-H Aktivierung an Indolen wurde von *Miura et al.*^[56, 77] beschrieben. Dem Vorschlag folgend beginnt der Mechanismus zunächst mit einer Koordination des Palladium-(II)-acetats am Sauerstoffatom der 3-Indolcarbonsäure **127** (Schema 3.16). Im Zuge dessen erfolgt durch die Freisetzung von Essigsäure das Palladium-(II)-carboxylat **128**, welches unter Freisetzung eines weiteren Äquivalents Essigsäure den fünfgliedrigen Palladacyclus **129** bildet. Die darauf folgende Alkeninsertion der vinyliischen Benzofuran-Komponente **36** mit anschließender β -Hydrid-Eliminierung führt zum Hydridopalladiumcarboxylat **130**. Die Folgeschritte, bestehend aus Decarboxylierung und reduktiven Eliminierung, setzen das gewünschte Kupplungsprodukt **131** frei. Das verbleibende Palladium-(0) wird im Rahmen der Katalysatorregeneration in Gegenwart eines Alkalimetallacetats und zwei Äquivalenten Kupfer-(II)-acetat zum Palladium-(II)-acetat reoxidiert und kann somit erneut in den Katalysezyklus eintreten.

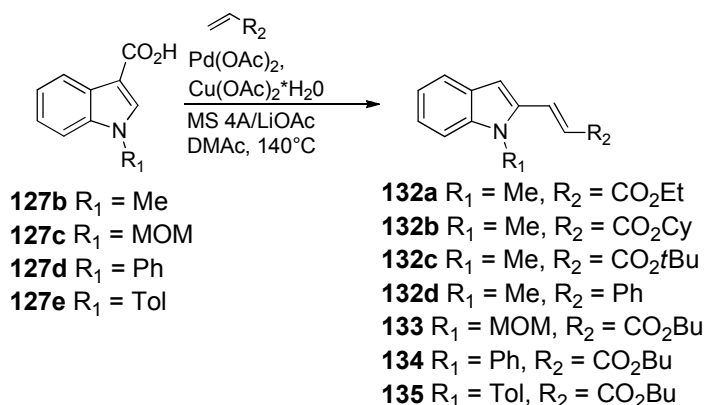


Schema 3.16: Mechanistische Beschreibung der „oxidativen“ Kupplung nach *Miura et al.*^[56, 77]

Der Tabelle 3.8 kann der Anwendungsbereich sowie die dazugehörigen Ausbeuten entnommen werden. Auffällig ist neben der Carbonsäurefunktion in der 3-Position auch die notwendige *N*-Schützung des Indolteils. Für *N*-Methyl geschützte 3-Indolcarbonsäuren werden die höchsten Ausbeuten erzielt (Einträge 1-4). Hervorzuheben ist Eintrag 4, welcher die Umsetzung mit Styrol als Alken-Komponente beschreibt und eine zufriedenstellende Ausbeute von 58% erbringt. Wird die *N*-Methyl-Schutzgruppe hingegen durch einen etherischen (Eintrag 5) oder aromatischen Rest (Einträge 6-7) verändert, folgt ein deutlicher Rückgang der Ausbeute.

Die Verwendung einer *N*-Methyl geschützten 3-Indolcarbonsäure ist aufgrund der sehr aufwändigen Entfernung des Methylrestes keine annehmbare Option im Rahmen unserer Synthesepipeline, weshalb nach alternativen Schutzgruppen gesucht werden muss.

Tabelle 3.8: Beispiele für die Durchführung der „oxidativen“ Kupplung nach *Miura et al.*^[56, 77]

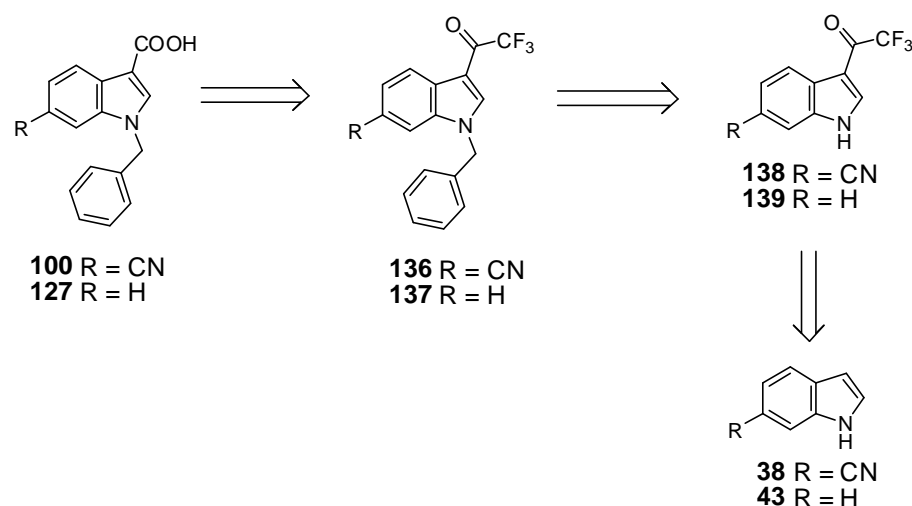


#	117	R ₁	R ₂	Produkt	Ausbeute [%]
1	a	Me	CO ₂ Et	132a	71
2	a	Me	CO ₂ Cy	132b	68
3	a	Me	CO ₂ (<i>t</i> -Bu)	132c	61
4	a	Me	Ph	132d	58
5	b	MeOCH ₂	CO ₂ (Bu)	133	55
6	c	Ph	CO ₂ (Bu)	134	51
7	d	4-MeC ₆ H ₄	CO ₂ (Bu)	135	48

Vergleicht man die Ausbeuten der drei vorgestellten Varianten der C-H Aktivierung an Indolen bei Verwendung gleicher Alkene, haben die Protokolle nach *Miura*^[56, 77] und *Gaunt*^[27] vergleichbare Ausbeuten, wohingegen das *Carretero*-Protokoll^[71] die höchsten Ausbeuten zu erbringen vermag. Auch hinsichtlich der Substratbreite bietet das *Carretero*-Protokoll einen entscheidenden Vorteil, da hier verschiedene Styrolerivate (Tabelle 3.5, Einträge 1-3) erfolgreich eingesetzt wurden.

3.3.1 Retrosynthese

Als Ergänzung der Methoden einer oxidativen Kreuzkupplung zum Aufbau von Fast Blue wird alternativ die Palladium-katalysierte Reaktion unter Einsatz einer dirigierenden Carbonsäure-Funktion nach *Miura et al.*^[56, 77] untersucht.

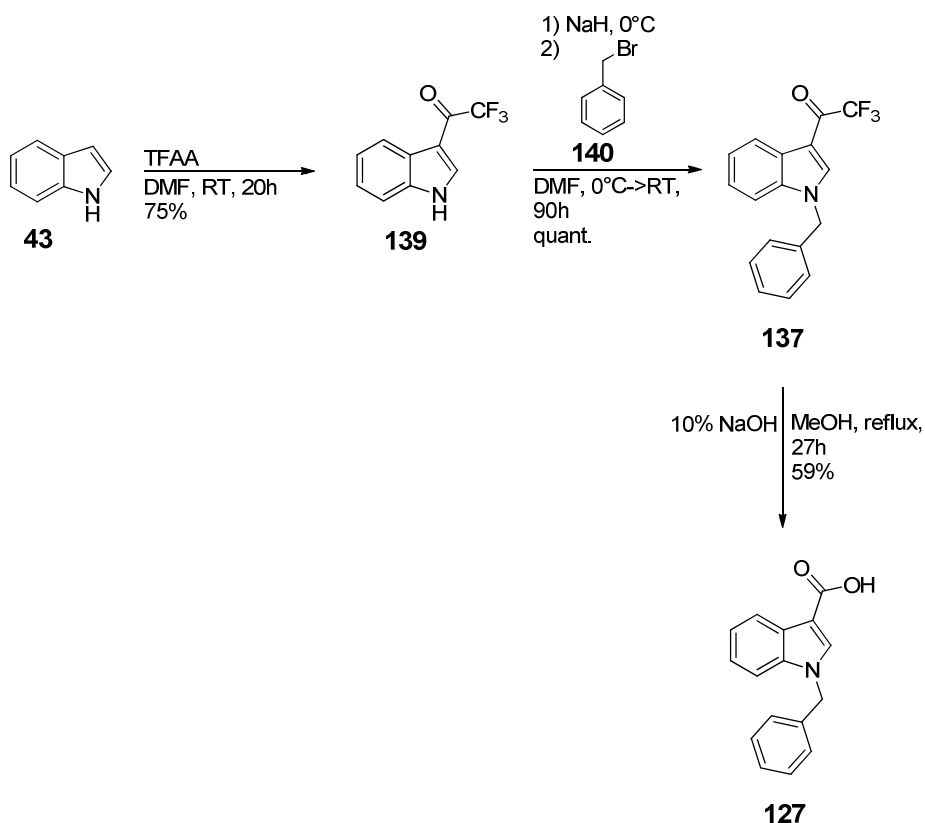


Schema 3.17: Retrosynthese der Indol-3-carbonsäuren **100/127**.

Entlang dem Retrosyntheseschnitt aus Schema 3.17 werden als Ausgangsverbindung das bereits in Kapitel 3.2.2 (S. 50) 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** sowie das 1-Benzyl-6-cyano-3-carboxyindol **100** benötigt. Der Indolkörper **100** ist literaturunbekannt und ist neben dem Kupplungsschritt zentrales Thema dieses Abschnittes. Retrosynthetisch kann die Carbonsäurefunktion der Verbindung **100** durch „Verseifung“ einer korrespondierenden Trifluoracetyl-Funktion **136** erhalten werden (Schema 3.17). Eine Sequenz aus Schützung und Trifluoracetylierung in der drei Position führen zu dem bekannten Vorläufer **38**. Zur Evaluierung der Syntheseroute wird zunächst die Chemie an dem unsubstituierten Indol **43** erprobt. Dementsprechend muss die Verbindung 1-Benzyl-3-carboxyindol **127** als indolische Komponente zur Durchführung des Schlüsselschritts hergestellt werden.

3.3.2 Ergebnisse zur Synthese des 1-Benzyl-3-carboxyindols **127**

Indol **43** kann unter Anwendung von Literaturbedingungen,^[78] demnach die Verwendung von Trifluoressigsäureanhydrid in DMF bei Raumtemperatur, in der 3-Position mit einer Ausbeute von 75% (Lit.: 87%) substituiert werden (Schema 3.18).



Schema 3.18: Herstellung von 3-Trifluoracetylindol **139**, 1-Benzyl-3-trifluoracetylindol **137** und 1-Benzyl-3-carboxyindol **127**.

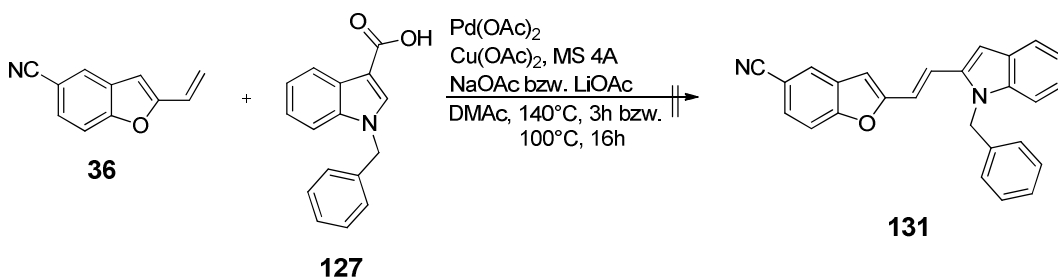
Nach Deprotonierung des indolischen Protons durch NaH bei 0°C wird Benzylbromid hinzugegeben und so die *N*-geschützte Verbindung **137** in quantitativer Ausbeute isoliert.^[79]

Das 1-Benzyl-trifluoracetylindol **137** wird abschließend in einer haloformartigen-Reaktion in Orientierung *Hopkins et al.*^[78b] mit 10%iger methanolischer Natriumhydroxid-Lösung in die entsprechende Carbonsäure **127** überführt.

Dabei kann eine Ausbeute von 59% zum 1-Benzyl-3-carboxyindol **127** erzielt werden. Die Gesamtausbeute der dreistufigen Sequenz beträgt 38%.

3.3.3 „Oxidative“ Kupplung mit **36** und **127**

Nach der erfolgreichen Synthese der Indolverbindung **127** kann der Schlüsselschritt nach *Miura et al.*^[77, 80] durchgeführt werden (Schema 3.19). Die erste Anwendung nutzt das katalytisch aktive System aus Palladium-(II)-acetat/Kupfer-(II)-acetat unter Zusatz von Natriumacetat und Molsieb 4Å in Dimethylacetamid. Nach dreistündiger Reaktionszeit bei einer Temperatur von 140°C und anschließender flash-säulenchromatographischer Trennung kann kein Produkt **131** isoliert werden.



Schema 3.19: Versuchte Kupplung der Komponenten **36** und **127**.

Auch eine zweite Durchführung unter veränderten Bedingungen (Ersatz von NaOAc gegen LiOAc, sowie der Einsatz der vinylischen Komponente **36** im stöchiometrischen Verhältnis von 1 : 2 nach vorherigem Verhältnis von 1:3) liefert keine Produktbildung nach einer Reaktionszeit von 16 Stunden bei 100°C.

3.3.4 Diskussion: „Oxidative“ Kupplung nach Miura

Die „oxidative“ Kupplung der Komponenten **36** und **127** nach *Miura et al.*^[56, 77] stellt aus mechanistischer Sicht eine vielversprechende Alternative zu den bereits eingehend in Kapitel 3.2 beschriebenen „oxidativen“ Heck-Reaktionen dar. Von besonderem Interesse ist die Verwendung der Carbonsäurefunktion sowohl als dirigierender Part und als Schutzgruppe der 3-Position des Indolbausteins, welche im Verlauf der Reaktion ohne weiteren Aufwand freigesetzt wird.

Bedauerlich hingegen ist die nicht erfolgreiche Reaktion zum Kupplungsprodukt **131**. Nachdem im Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch kein Umsatz feststellbar ist, kann ein Großteil der eingesetzten Edukte *via* Flash-Säulenchromatographie reisoliert werden. Ein Grund für die gänzlich fehlende Reaktivität dieses Systems muss auf die verwendeten Edukte **36** und **127** zurückzuführen sein, da *Miura* ausschließlich gute Ausbeuten bei Verwendung von *N*-Methyl geschützten Indolderivaten mit Acrylsäureestern erzielte (Kapitel 3.3; Tabelle 3.8). Offensichtlich trägt die Benzylschutzgruppe am Indol **127** sowie das Vinylbenzofuran **36** erheblich zur Inhibierung der Reaktion bei. Vermutlich wird die Bildung des Palladacyclus **129** oder die oxidative Insertion des Palladiums in die C-H Bindung der vinylischen Komponente **36** aufgrund von sterischer Hinderung blockiert. Auch wenn der Einsatz von *N*-Methyl geschützten Indolderivaten gute Ausbeuten ermöglicht, so ist eine Durchführung der Reaktion letzterer mit **36** nicht von Interesse, da die Anstrengung zur Entfernung der Schutzgruppe (Methyl) zu aufwendig erscheinen. Auf Basis dieser Ergebnisse werden keine weiteren synthetischen Anstrengungen auf diesem Gebiet vorgenommen.

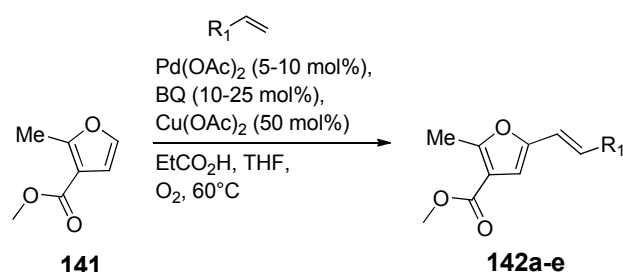
3.4 Der Aufbau von FB über eine „oxidative“ Heck-Reaktion „umgepolter“ Bausteine

Um eine maximale strukturelle Vielfalt beim Aufbau von transoid verknüpften Heteroaromaten zu erreichen, wird ein weiterer Reaktionspfad zur Erschließung von Fast Blue über eine doppelte C-H Aktivierung im Rahmen einer „oxidativen“ Heck-Reaktion entwickelt.

Im Gegensatz zu den bisher vorgestellten Varianten der „oxidativen“ Heck-Reaktion (Abschnitt 3.2.3 und 3.2.5) in denen die elektrophile Palladierung am Indolteil induziert wird, beschreibt die Literatur letzteres auch an Furanen. Der Einsatz von Furanen in der „oxidativen“ Heck-Reaktion ist jedoch mit mehreren Problemen behaftet. Zum Einen besteht unter den angewandten sauren Bedingungen die Neigung zur Ringöffnung oder anderen Nebenreaktionen, weswegen deren Einsatz bisher wenig erfasst wurde. Auch fanden elektronenreiche Alkene, wie Styrolerivate, bisher wenig Anwendung, da die erzielten Ausbeuten wenig zufriedenstellend waren. Darüber hinaus neigen Styrolerivate zur Polymerisation oder können in Gegenwart von Palladium unter oxidativen Bedingungen gespalten werden. Wegen der milden Bedingungen, die das Protokoll nach *Muzart et al.*^[75, 81] vorsieht, ist jedoch die Anwendung von Furanen und Styrolerivaten im Rahmen einer „oxidativen“ Heck-Reaktion möglich.

Das erste Beispiel nach *Muzart et al.*^[75] (Tabelle 3.9) beschreibt die Umsetzung von verschieden substituierten Furanderivaten mit variierenden Styrolen in Propionsäure und unter Zusatz des schwach koordinierenden Cosolvens THF. Die Regioselektivität liegt bei 2,3-substituierten Furanderivaten vollständig in der 5 Position.

Tabelle 3.9: „Oxidative“ Heck-Reaktion nach *Muzart et al.*^[75]



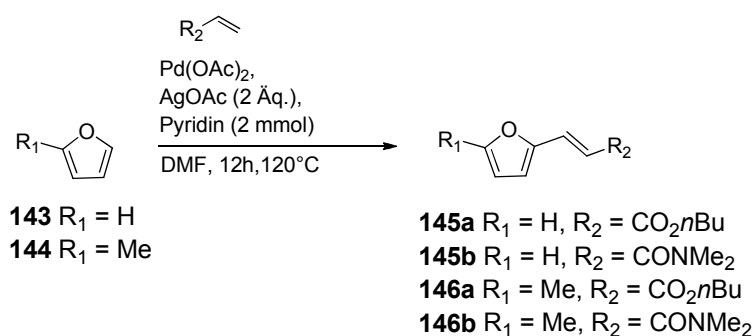
#	R ₁	Produkt	Ausbeute [%]
1	Ph	142a	68
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	142b	72
3	<i>m</i> -ClC ₆ H ₄	142c	71

4	<i>p</i> -Tol	142d	65
5	<i>m</i> -Tol	142e	66

Tabelle 3.9 listet die Ergebnisse der Umsetzung des Furans **141** mit verschiedenen Styrolderivaten auf. Die Durchführung liefert durchweg gute Ausbeuten zwischen 65-72% (Einträge 1-5). Offensichtlich ist der Reaktionsverlauf nahezu unabhängig von der Konstitution (Einträge 2 u. 3; 4 u. 5) solange es sich beim Styrol um die *meta* und *para* Position handelt. Leider umfasst die von *Muzart et al.*^[75] getroffene Auswahl nur schwach aktivierende Substituenten (Einträge 2-5), sodass praktisch keine Aussage über den Reaktionsverlauf bei Vorhandensein stark elektronenreicher oder elektronenarmer Substituenten gemacht werden kann.

Ein Protokoll nach *Zhang et al.*^[82] verwendet ein System aus Pd(OAc)₂, AgOAc und Pyridin zur C-H Aktivierung an Furanen. Die Verwendung von verschiedenen Acrylsäurederivaten (Tabelle 3.10) liefert moderate bis sehr gute Ausbeuten. Allerdings liegen die erzielten Ausbeuten bei Substitution mit der elektronenschiebenden Methylgruppe (Einträge 2 und 4) deutlich höher als bei unsubstituierten Furanen (Einträge 1 und 3). Bei Einsatz des identischen Acrylsäurederivats liefern die Furane **143** und **144** im direkten Vergleich mit den Protokollen der „oxidativen“ Heck-Reaktion an Indolen (Kapitel 2.2.2 S. 23, Kapitel 3.2.5 S. 58 und 3.3 S. 66) bessere Ausbeuten.

Tabelle 3.10: „Oxidative“ Heck-Reaktionen an Furanen nach *Zhang et al.*^[82]

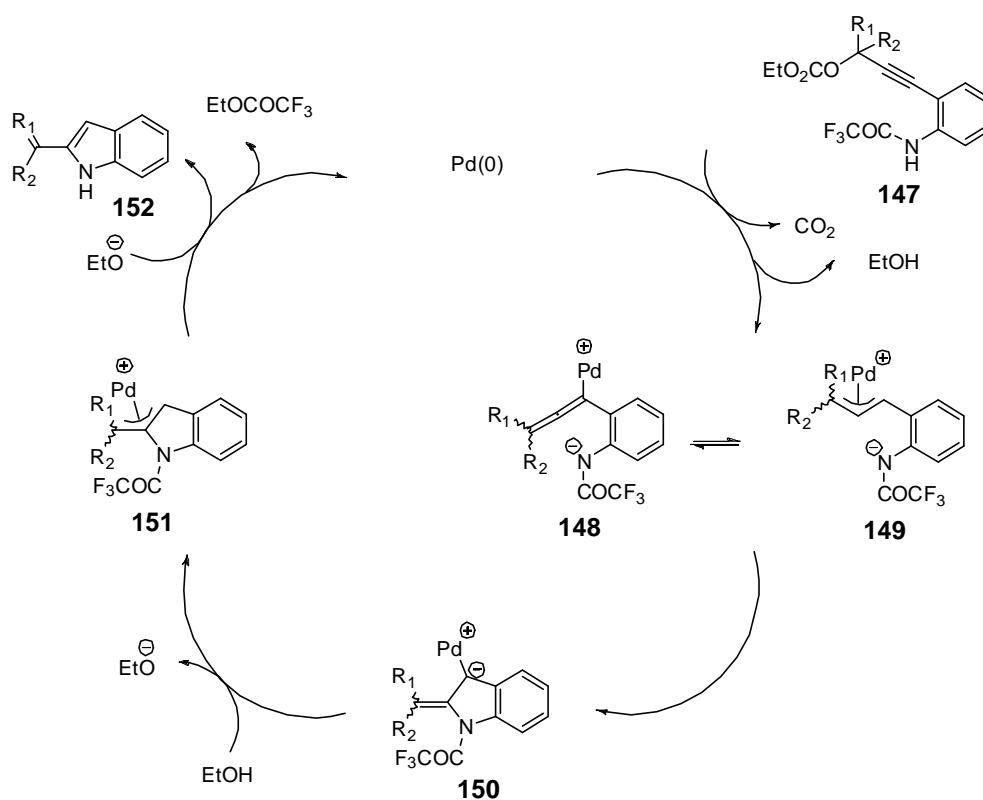


#	R ₁	R ₂	Produkt	Ausbeute [%]
1	H	CO ₂ <i>n</i> Bu	145a	76
2	Me	CO ₂ <i>n</i> Bu	146a	90
3	H	CONMe ₂	145b	64
4	Me	CONMe ₂	146b	76

Im Gegensatz zu der in Abschnitt 3.2 (S. 53) beschriebenen Kreuzkupplungsreaktion, soll hierbei die Verwendung des in Kapitel 3.6.3 (S. 105) beschriebenen Benzofurans **101** sowie des literaturunbekannten 6-Cyano-2-vinylindols **102** überprüft werden. Da es sich bei dem Indol **102** um eine bislang nicht erschlossene Schlüsselkomponente dieser Reaktionsroute handelt, gilt es zunächst eine effektive Zugangsmöglichkeit zu **102** zu erarbeiten. In Anlehnung an die Literatur erfolgt die Einführung von sp^2 -hybridisierten Substituenten in der 2- oder 3-Position eines Indolkörpers üblicherweise über den *de novo* Aufbau des heterozyklischen Systems^[83]. Die Palladium-vermittelte Indolsynthese stellt dabei einen der aktivsten Forschungszweige dar.^[84]

3.4.1 Mechanistische und retrosynthetische Analyse

Eine vielversprechende Möglichkeit zur Darstellung 2,3-disubstituierter, als auch 2-monosubstituierter Indole bietet die von *Cacchi et al.*^[85] untersuchte Reaktionskaskade der Palladium-katalysierten Heteroanellierung von *o*-Alkynyltrifluoracetaniliden über die Schritte der Aminopalladierung und sukzessiver reduktiver Eliminierungsreaktionen.



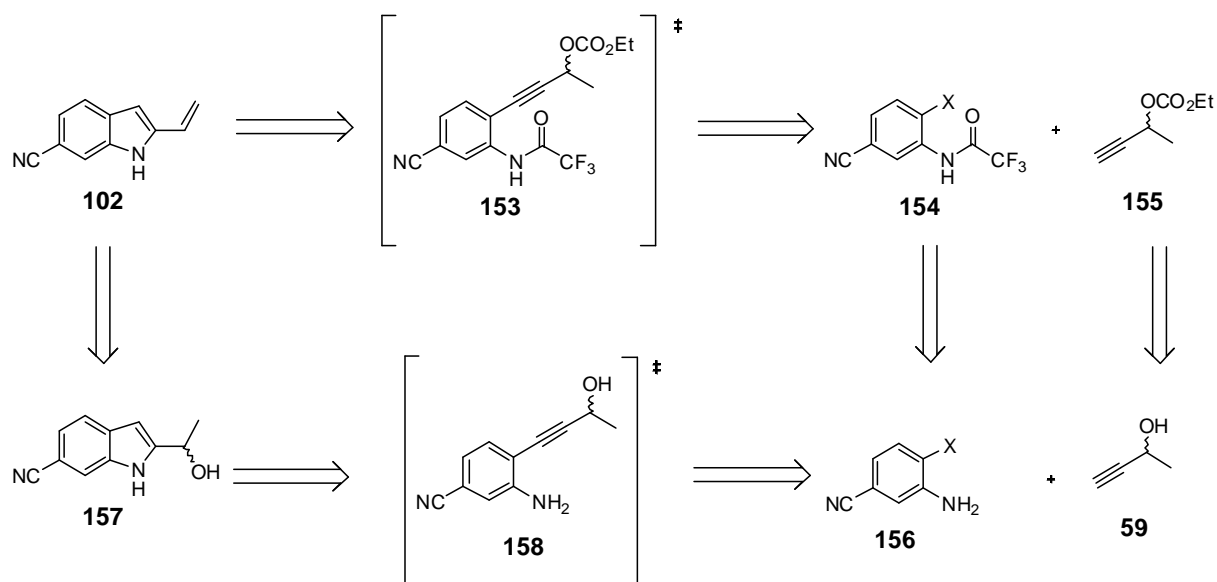
Schema 3.20: Postulierter mechanistischer Verlauf der Heteroanellierung nach *Cacchi et al.*^[85]

Die durchgeführten Studien zeigen, dass hierbei die Azidität der Stickstoff-Wasserstoff-Bindung des eingesetzten Amins eine entscheidende Rolle für die Zyklisierungsreaktion spielt. Während die Verwendung des freien Amins und des *N*-Acetyl-geschützten Derivats zu keiner effizienten Ringschluss-Reaktion führten, erwies sich die *N*-Trifluoracetyl-geschützte Verbindung als ausreichend *N*-*H*-azide. Des Weiteren erfolgt, nach *Cacchi et al.*,^[86] im Verlauf der Reaktionskaskade die Abspaltung der Trifluoracetylgruppe und somit unmittelbar die Bildung des freien *N*-*H*-Indols. Im Rahmen der Untersuchungen zur Darstellung von 2-Aminomethylindolen ausgehend von 3-(*o*-Trifluoracetamidoaryl)-1-propargylestern wurde darüber hinaus die unmittelbare Bildung von 2-Vinylindolen beobachtet.^[85]

Ersten mechanistischen Überlegungen^[85] der Autoren zufolge (Schema 3.20) eröffnet hierbei der produktliefernde Katalysepfad mit der Bildung des allenylischen Palladiumkomplexes **148** über eine S_N2-Reaktion ausgehend vom propargylichen Derivat **147**. Komplex **148** steht hierbei im Gleichgewicht mit dem σ -propargylichen Palladium-Intermediat **149**. Der Folgeschritt des intramolekularen nukleophilen Angriffs des Amin-Stickstoffs auf das zentrale Kohlenstoffatom der allenylisch-/propargylichen Palladiumverbindung führt zur Bildung des „Carbens“ **150**, welches durch Protonierung in den π -allylischen Palladiumkomplex **151** überführt wird. Die abschließende Bildung des 2-Vinylindols **152** erfolgt über eine Eliminierungsreaktion.

3.4.2 Synthesestrategie/Retrosynthese

Unter Einbeziehung der Arbeiten von *Lu et al.*^[84d] erscheint es somit besonders attraktiv das gewünschte 2-Vinylindol **102** durch eine Palladium-katalysierte Sonogashira-Cacchi-Dominoreaktion ausgehend vom *N*-Trifluoracetyl-geschützten Amin **154** mit dem Alkin **155** zu erschließen (Schema 3.21). Die Verbindung **154** kann dabei durch die *N*-Trifluoracetyl-Schätzung des Amins **156** mit Trifluoressigsäure-anhydrid erhalten werden. Das Alkin **155** lässt sich auf racemisches 3-Butin-2-ol **59** zurückführen.



Schema 3.21: Geplante Retrosynthesen zum 6-Cyano-2-vinylindol **102**.

Im Rahmen der Reaktionsplanung bleibt jedoch kritisch anzumerken, dass das Gelingen einer solchen Reaktionskaskade von einer Vielzahl möglicher Reaktionsparameter und dem Unterbinden von Nebenreaktionen abhängig ist. Eine der denkbaren Konkurrenzreaktion zur geplanten *N*-Zyklisierung stellt dabei die *O*-Zyklisierung über die Trifluoracetylgruppe im Sinne einer Oxypalladierung/reduktiver Eliminierungs-Reaktionskaskade zum Oxazol dar.^[87] Eine mögliche und ebenfalls attraktive Alternative zur Reaktionsroute der *Cacchi*-Reaktion stellt aus diesem Grund die Übertragung des in Kapitel 2.2.6 (S. 27) geschilderten Reaktionsprotokolls zur Synthese von 2-Vinylbenzofuranen nach *Pal et al.*^[32, 88] für cyanid-substituierte indolische Systeme dar. Hierbei soll das Amin **156** mit dem racemisch-vorliegenden 3-Butin-2-ol **59** unter Übergangsmetallkatalyse in einer Sonogashira-Kupplung umgesetzt werden.^[84c] Das intermediär gebildete Alkin **158** würde hierbei *in situ* eine 5-*endo-dig*-Zyklisierung eingehen und der dabei gebildete Alkohol **157** abschließend in einem Folgeschritt zum 6-Cyano-2-vinylindol **102** dehydratisiert werden (Schema 3.21).

3.4.3 Versuche zur Synthese von 6-Cyano-2-vinylindol **102**

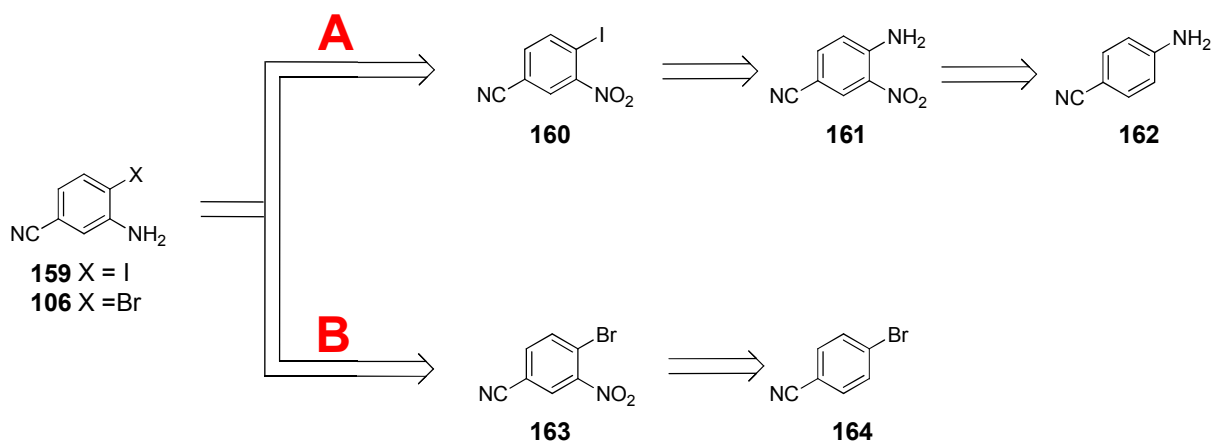
3.4.3.1 Retrosynthese

Für den Aufbau eines geeigneten Anilinderivates wird zwischen dem 3-Amino-4-iod- bzw. brombenzonitril **159** bzw. **106** unterschieden. Die Attraktivität bei Verwendung des Iodids **159** liegt in der gesteigerten Reaktivität von Iodiden gegenüber Bromiden in Kreuzkupplungsreaktionen. Nachteilig bleibt allerdings der Zugang. Die Synthese des

Bromids **106** besticht vor allem durch die um zwei Synthesestufen kürzere Sequenz (Schema 3.22, Zugang B).

Zum Auftakt der retrosynthetischen Zerlegung nach Route **A** (Schema 3.22) erfolgt die Rückführung der Amino-Funktion der Zielstruktur **159** zum 3-Iod-2-nitrobenzonitril **160**. Die Einführung des *p*-ständigen Iod-Atoms soll über eine Diazotierung-Iodierungs-Kaskade nach *Knochel et al.*^[89] aus dem Amin **161** erfolgen. Die Literatur^[90] beschreibt die Option der Darstellung über eine zweistufige Sequenz, welche auf das kommerziell verfügbare 4-Aminobenzonitril **162** zurückzuführen ist.

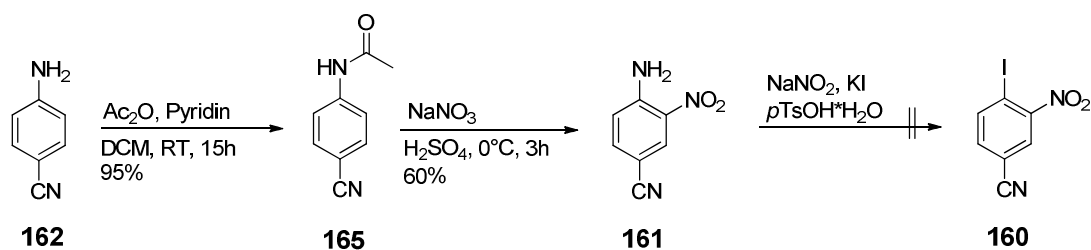
Die retrosynthetische Zerlegung zum 3-Amino-4-brombenzonitril **106** erfolgt entlang der Route **B** über zwei Stufen. Zunächst erfolgt die Reduktion der Nitro-Gruppe des 4-Brom-3-nitrobenzonitrils **163**, gefolgt von der Nitrierung des kommerziell und kostengünstig erhältlichen 4-Brombenzonitrils **164**.



Schema 3.22: Retrosynthesen der Anilinderivate **159** und **106**.

3.4.3.2 Synthese der Anilinderivate

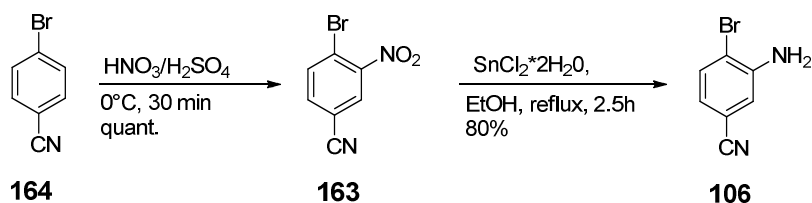
Zu Beginn der Reaktionssequenz nach Route **A** wird in Anlehnung an die Literatur^[90] die Ausgangsverbindung 4-Cyanoanilin **162** mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin zum *N*-Acylierten Aromaten **165** in 95%iger Ausbeute umgesetzt. Die anschließende Nitrierung von **165** gelingt nach *Fairley et al.*^[91] unter Verwendung von Natriumnitrat in konz. Schwefelsäure, mit einer Ausbeute von 60% (Lit.: 88%) in der *meta*-Position. Bei der sequenziellen Diazotierung-Iodierungs-Kaskade nach *Knochel et al.*^[89] unter Einsatz von Natriumnitrit, KI und *p*-Toluolsulfonsäure kann keine Bildung des Produkts **160** nachgewiesen werden (Schema 3.23). Die Syntheseroute wird zu Gunsten der Variante **B** nicht weiter verfolgt.



Schema 3.23: Versuchte Reaktionssequenz zur Darstellung des 4-iod-3-nitrobenzonitrils **160**.

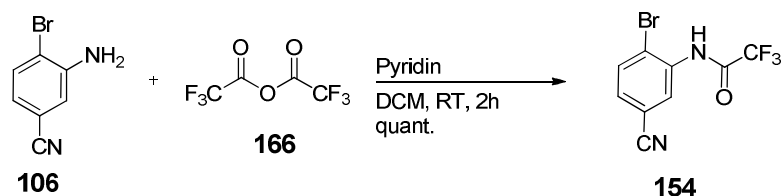
Zum Auftakt der Synthese des 3-Amino-4-brombenzonitrils **106** (Schema 3.24) wird das kommerziell erhältliche Benzonitril **164** in einem System aus $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ in der *meta*-Position nitriert (Schema 3.24). Das in quantitativer Ausbeute (Lit.^[92]: 97%) erhaltene 4-Brom-3-nitrobenzonitril **163** wird zwei unterschiedlichen reduktiven Bedingungen ausgesetzt. Zum Einen in Anlehnung an das zweistufige Reaktionsprotokoll nach *Macdonald et al.*^[93], welches zunächst unter Verwendung von Zinn(II)chlorid Dihydrat in THF das Hydroxylamin (nicht gezeigt) bildet und dieses daraufhin mit elementarem Eisen in Salzsäure in das Amin **106** überführt. Nach säulenchromatographischer Aufreinigung wird die gewünschte Verbindung **106** in 33%iger Ausbeute erhalten.

Als Optimierung der in nicht zufriedenstellendem Maße verlaufenden Reduktion von **163** erfolgte in Anlehnung an die Arbeiten von *Van Dort et al.*^[94] die Darstellung von **106** unter Verwendung von Zinn(II)chlorid Dihydrat in Ethanol (Schema 3.24). Die Umsetzung liefert glatt das gewünschte 3-Amino-4-brombenzonitril **106** in einer Ausbeute von 80%.



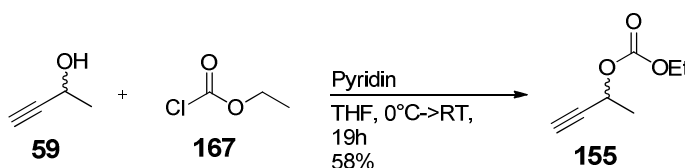
Schema 3.24: Darstellung des 3-Amino-4-brombenzonitrils **106**.

Die abschließende *N*-Trifluoracetylierung des Amins **106** verläuft unter Verwendung von Trifluoressigsäureanhydrid **166** und Pyridin in Dichlormethan mit quantitativer Ausbeute zur literaturunbekannten Verbindung **154** (Schema 3.25).^[95]



Schema 3.25: Darstellung des *N*-(Trifluoracetyl)-3-amino-4-brombenzonitril **154**.

Die Darstellung der Alkinkomponente **155** erfolgt durch die Umsetzung des racemischen 3-Butin-2-ols **59** mit Chlorameisensäureethylester **167** in Gegenwart von Pyridin mit 58%iger (Lit.:^[96] 60%) Ausbeute (Schema 3.26).



Schema 3.26: Darstellung des Alkins **155**.

Gemäß dem Reaktionsprotokoll nach *Cacchi et al.*^[85] wird das *N*-(Trifluoracetyl)-3-amino-4-brombenzonitril **154** mit dem Alkin **155** unter Palladium Katalyse umgesetzt (Tabelle 3.11, Eintrag 1). Es kann jedoch massenspektrometrisch weder die Bildung des 6-Cyano-2-vinylindols **102**, noch die des nicht-zyklisierten Alkins **153**, sondern lediglich das freie 3-Amino-4-brombenzonitril **106** nachgewiesen werden (Kapitel 6.2).

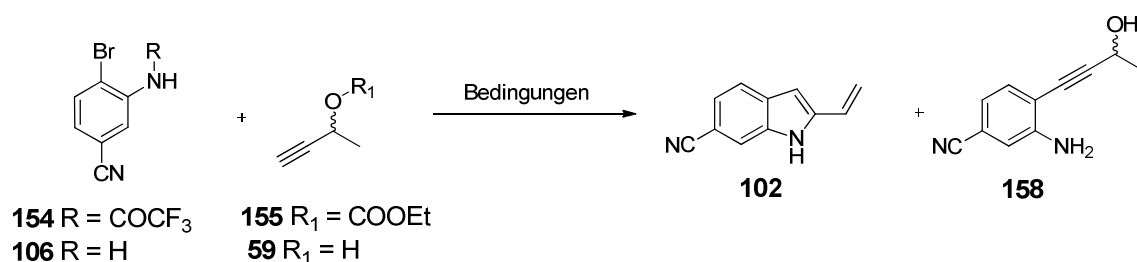
Unter Verwendung eines Reaktionsprotokolls nach *Heravi et al.*^[97] zur Synthese von 2-Phenylindolen soll die Darstellung des 6-Cyano-2-vinylindols **102** aus der Umsetzung des freien Amins **106** mit dem Alkin **155** erfolgen (Eintrag 2). Nach einer Reaktionszeit von 69 Stunden bei 80°C kann in der Reaktionsmischung durch Massenspektrometrie neben dem Edukt **106** lediglich eine Vielzahl nicht weiter charakterisierbarer Nebenprodukte ermittelt werden (Kapitel 6.2).



In Anlehnung an ein Reaktionsprotokoll nach *Ambrogio et al.*^[85] wird die Darstellung des nicht-zyklisierten Alkins **158** unter Mikrowellen-Bedingungen untersucht (Eintrag 3). Hierbei ist nach einer Reaktionszeit von 4 Stunden bei 120°C in DMF im Rahmen der durchgeführten GC/MS-Analytik (Kapitel 6.2) wiederum keine Bildung von **158** nachzuweisen. Es sind lediglich signifikante Mengen 3-Aminobenzonitril sowie 3-Amino-4-brombenzonitril **106** in der Reaktionsmischung zu beobachten. Als Alternative dienen die Arbeiten nach *Pal et al.*^[32, 88], wobei das 3-Amino-4-brombenzonitril **106** mit dem racemisch eingesetzten 3-Butin-2-ol

59 im Rahmen einer ebenfalls Palladium-katalysierten Kupplungsreaktion umgesetzt wird (Eintrag 4). Hierbei wird unter Verwendung von **168** als Base das nicht-zyklisierte Amin **158** mit einer Ausbeute von 41% erhalten.

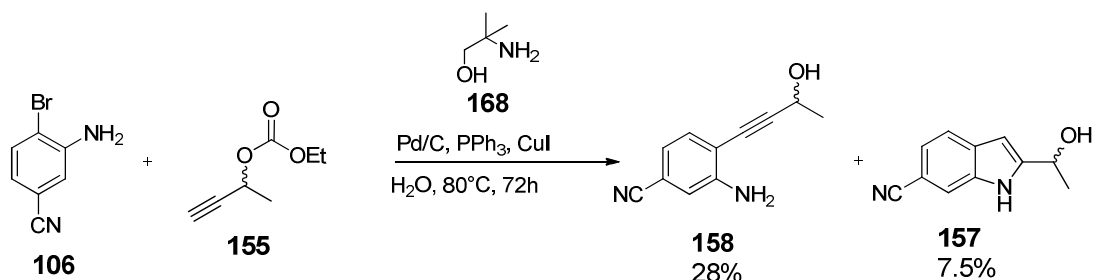
Bei Umsetzung des *N*-Trifluoracetyl-3-amino-4-brombenzonitrils **154** mit dem 3-Butin-2-ol **59** unter ansonsten identischen Bedingungen zu Eintrag 4, wird das Amin **158** mit einer verbesserten Ausbeute von 48% erhalten (Eintrag 5).

Tabelle 3.11: Versuchte Darstellung des Indols **102**.



#	R	R ₁	Bedingungen	102 [%]	158 [%]
1	COCF ₃	COOEt	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , Et ₃ N, CuI, DMac, 80°C, 69h ^[85]	-	-
2	H	COOEt	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , Et ₃ N, CuI, DMac, 80°C, 69h ^[97a, 97b]	-	-
3	H	COOEt	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , Et ₃ N, CuI, DMF, 120°C, μ W, 4h ^[84c, 85]	-	-
4	H	H	 168 Pd/C, PPh ₃ , CuI, H ₂ O, 80°C, 72h ^[32, 88]	-	41
5	COCF ₃	H	 168 Pd/C, PPh ₃ , CuI, H ₂ O, 80°C, 72h ^[32, 88]	-	48

Basierend auf den ersten positiven Ergebnissen in Bezug auf eine Sonogashira-Reaktion, ausgehend von den Cyaniden **106** und **154** nach *Pal et al.*^[32, 88], wird in einer weiteren Reaktion **106** in Anlehnung an die Untersuchungen von *Cacchi et al.*^[85] mit dem Alkin **155** umgesetzt (Schema 3.27). Hierbei kann nach einer Reaktionszeit von 72 Stunden bei 80°C und einem Umsatz von 65% neben der Isolierung des freienamins **158** in 28%iger Ausbeute erstmalig die Entstehung des Indols **157** in 8%iger Ausbeute (¹H-NMR) verzeichnet werden.



Schema 3.27: Erstmalige Darstellung des Indols **157**.

Unter Verwendung des Alkins **158** wird daraufhin eine Versuchsreihe zur Zyklisierung unter Mikrowellenbedingungen durchgeführt. In Anlehnung an eine Literaturvorschrift nach *Reggelin et al.*^[98] wird **158** mit Kalium-*tert*-butanolat in DMF unter Mikrowellenbedingungen erhitzt und liefert das Indolderivat **157** in 37%iger Ausbeute. In einer Nebenreaktion entsteht das 6-Cyanoindol **38** in 12%iger Ausbeute (Tabelle 3.12, Eintrag 1).

Zwei weitere Versuche werden nach einer Literaturvorschrift von *Carpita et al.*^[99], diesmal in wässriger Suspension, unter Zugabe von Pyrrolidin (Tabelle 3.12, Eintrag 2) bzw. Natriumhydrogencarbonat (Eintrag 3) durchgeführt. Das Zyklisierungsprodukt **157** ist allerdings nur in Spuren nachzuweisen. Des Weiteren wird der Einsatz von DBU als Base untersucht (Einträge 4 und 5). Weder die Durchführung in DMF (Eintrag 4) noch in MeOH (Eintrag 5) führen zu einer Produktbildung.

Tabelle 3.12: Zyklisierungsversuche zum Indolderivat **157**.

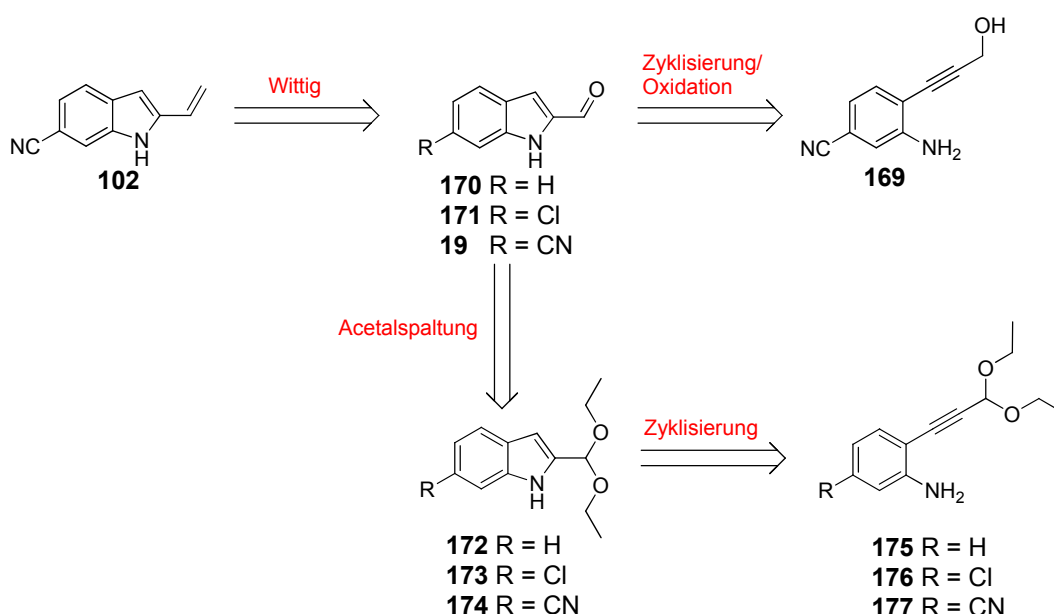
#	Reaktionsparameter	Base	Ausbeute 157 [%]	Ausbeute 38 [%]
1	DMF, μ W, 30 min, 90°C	KOtBu	37	12
2	H ₂ O, μ W, 1h, 180°C ^[99]	Pyrrolidin	Spuren	-
3	H ₂ O, μ W, 1h, 180°C ^[99]	NaHCO ₃	Spuren	-
4	DMF, 28h, 55°C	DBU	-	-
5	MeOH, 28h, 55°C	DBU	-	-

3.4.4 Veränderter Syntheseansatz zum 6-Cyano-2-vinylindol **102**

Die schwachen Ausbeuten auf Stufe der Sonogashira-Kupplung zu **158** sowie die anschließenden Probleme im Verlauf der Zyklisierung zu **157** machen die Suche nach Alternativen notwendig. Allerdings soll an dem grundsätzlichen Konzept, welches den Aufbau des Indolkörpers über eine Sonogashira/Zyklisierungs-Kaskade vorsieht, festgehalten werden. Die zugrundeliegende Idee ist in Schema 3.28 retrosynthetisch dargestellt.

Der Zugang zu **102** soll somit über eine Wittig-Reaktion aus dem 6-Cyano-2-formylindol **19** erfolgen. Ausgehend von **19** sind nun zwei unterschiedliche Konzepte zu verfolgen. Zum Einen eine Sequenz aus Zyklisierung der Verbindung **169** und deren anschließende Oxidation zu **19**. Die zweite Variante verwendet die Alkine **177** bzw. **175/176** welche ebenfalls zyklisiert werden sollen. Allerdings soll im Anschluss eine einfache Deacetalisierung zur Vorstufe **19** bzw. **170/171** führen.

Der Aufbau der indolischen Systeme **170/171** soll zu Testzwecken dienen und wird zuerst forciert.

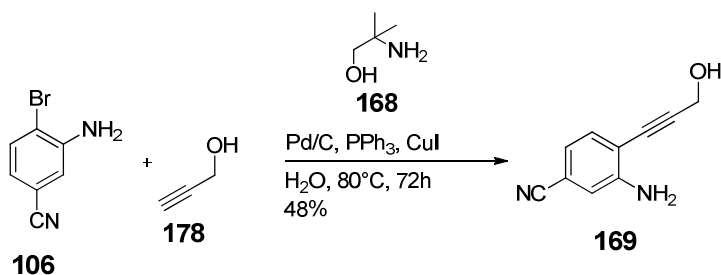


Schema 3.28: Alternative Retrosynthese zum 6-Cyano-2-vinylindol **102**.

3.4.5 Synthese der Alkine

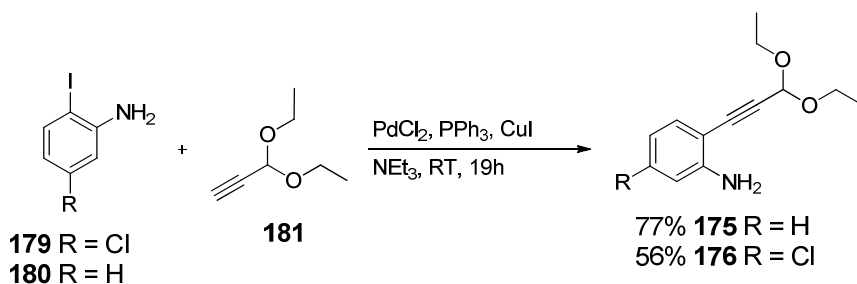
Um die Ausbeute auf Stufe der Sonogashira-Reaktion zu steigern, wird die etablierte Synthese nach *Pal et al.*^[32, 88] unter Verwendung des leicht weniger sterisch gehinderten Propargylalkohols **178** untersucht (Schema 3.29). Das gewünschte Produkt **169** wird in 48%iger Ausbeute isoliert. Die nahezu gleiche Ausbeute zu den bereits beschriebenen

Synthesen aus Abschnitt 3.4.3.2 (S. 75) verhindert die Fortführung dieses Ansatzes als akzeptable Alternative.



Schema 3.29: Synthese des offenkettigen Alkins **169**.

Im Gegensatz dazu steht die Durchführung unter Verwendung des Alkins **181** mit *o*-Iodanilin **180** (Schema 3.30). In Anlehnung an Literaturbedingungen^[100] wird das Alkin **175** mit 77%iger Ausbeute isoliert. Wird hingegen das 3-Chlor-6-iodanilin **179** eingesetzt, sinkt die Ausbeute auf 56% (Schema 3.30).



Schema 3.30: Synthese der offenkettigen Alkine **175/176**.

Um Erkenntnisse zur Zyklisierung zu den entsprechenden Indolverbindungen zu erlangen, wird zunächst in Anlehnung an eine Literaturvorschrift nach *Knochel et al.*^[101] versucht die offenkettigen Verbindungen **175** und **176** mit verschiedenen Kaliumbasen in NMP zu zyklisieren (Tabelle 3.13). Die Umsetzung der Verbindung **175** in NMP mit Kalium-*tert*-butanolat als Base (Eintrag 1) liefert nach 6 Tagen Reaktionszeit das Produkt **172** in 10%iger Ausbeute (Lit^[101-102]: 81%). Ein ernüchterndes Ergebnis liefert hingegen die Verwendung des Alkins **176**. Weder die Verwendung von Kaliumhydrid (Eintrag 2) noch Kalium-*tert*-butanolat (Eintrag 3) als Base führen zu einer nachweisbaren Produktbildung. Da auch die Verwendung von *Hiroya*-Bedingungen^[103] (Eintrag 4), also die Verwendung von Cu-(II)-triflat in 1,2-Dichlorethan, keinen Umsatz zum Produkt **173** zeigt, werden weitere Anstrengungen auf diesem Projekt eingestellt.

Tabelle 3.13: Versuchte Zyklisierung der offenkettigen Alkine **175/176**.

#	Alkin	Bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]
1	175	KOtBu, NMP, 6d, RT ^[101-102]	172	10
2	176	KH, NMP, 24h, 80°C ^[101]	173	0
3	176	KOtBu, NMP, 6d, RT ^[101]	173	0
4	176	Cu(CF ₃ SO ₃) ₂ , 1,2-Dichlorethan, Rückfluss, 3d ^[103]	173	0

3.4.6 Diskussion: „Oxidative“ Heck-Reaktion „umgepolter“ Bausteine

Im Rahmen der untersuchten Reaktionsprotokolle zur Sonogashira-Reaktion mit nachfolgender Heteroanellierung erweist sich lediglich die Kombination der synthetischen Herangehensweise nach *Pal et al.*^[32, 88] mit derer nach *Cacchi et al.*^[85] als vielversprechend (Schema 3.27). In einer Testreaktion wird das 3-Amino-4-brombenzonitril **106** mit dem Alkin **155** umgesetzt. Bei unvollständigem Eduktumsatz ist nur eine geringe Menge des Indols **157** isolierbar. Es bleibt anzumerken, dass unter Verwendung des katalytischen Systems nach *Cacchi et al.*^[85] (Kupfer(I)iodid, Bis(triphenylphosphin)-palladium(II)chlorid, Triethylamin, DMAc) keine erfolgreiche Kreuzkupplungsreaktion nachweisbar ist. Erst die Verwendung eines Reaktionsprotokolls in Anlehnung an *Pal et al.*^[32, 88] (Kupfer(I)iodid, Pd/C, Triphenylphosphin, 2-Amino-2-methylpropanol **168**, Wasser) liefert das Produkt der Sonogashira-Reaktion. Während bei Verwendung des racemisch-eingesetzten 3-Butin-2-ols **59** lediglich das nicht-zyklisierte Produkt **158** isoliert werden konnte, führt der Einsatz des Carbonats **155** (in Anlehnung an *Cacchi et al.*) unter ansonsten identischen Reaktionsbedingungen zu geringen Mengen des Indols **157**. Diese interessante Beobachtung bestätigt den einleitend beschriebenen mechanistischen Schritt der Decarboxylierung des Carbonats zur Initiierung der Zyklisierungsreaktion. Eine mögliche Ursache der Bildung des indolischen Alkohols **157** und nicht der vinylicchen Spezies **102** könnte in den protischen Reaktionsbedingungen des verwendeten Reaktionsprotokolls nach *Pal et al.* zu finden sein. Wenn auch dieses Ergebnis einen ersten Anschein der Gangbarkeit des geplanten

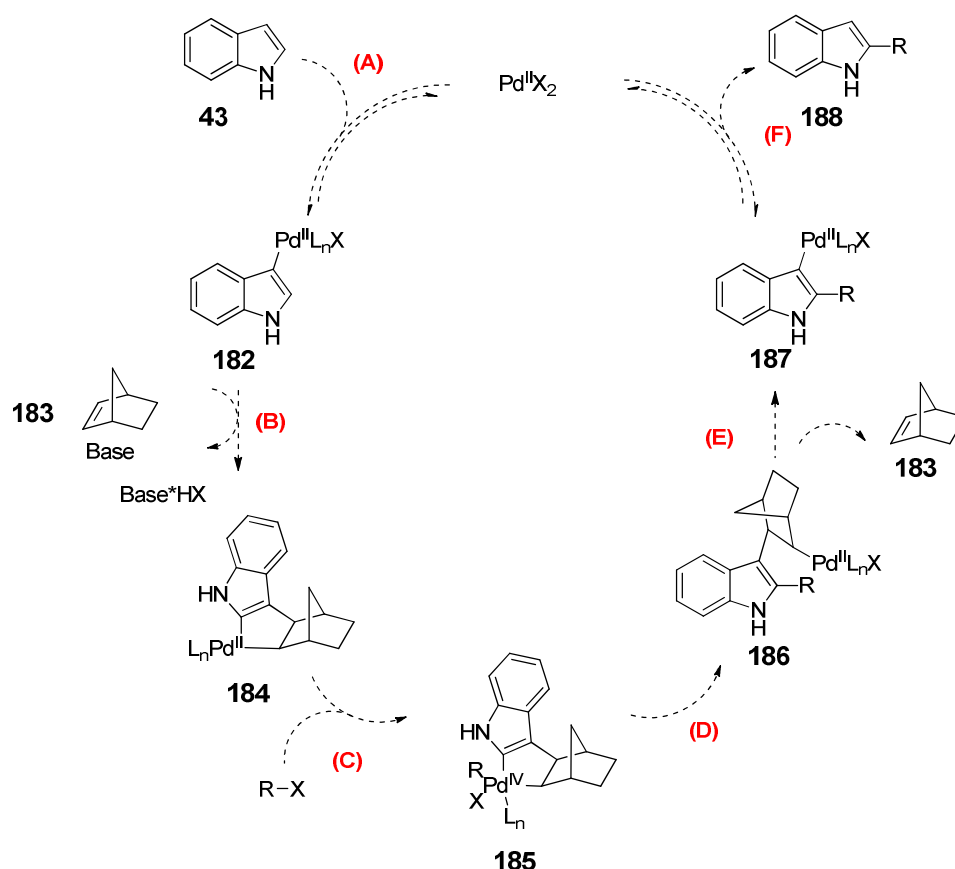
Syntheseansatzes erweckt, so belegen die durchgeführten Studien ebenfalls die Schwierigkeit der Entwicklung eines geeigneten Syntheseprotokolls. Ein intrinsisches Problem der beschriebenen Reaktionsroute beruht auf dem Substitutionsmuster der eingesetzten Substrate. Wie bereits einleitend beschrieben, handelt es sich bei der darzustellenden Schlüsselverbindung dem 6-Cyano-2-vinylindol **102** um eine bislang literaturunbekannte Substanz. In der Literatur durchgeführte Studien zur Erschließung von 5-Cyano-2-vinylindol-Derivaten^[85] führen jedoch zu der Vermutung, dass elektronenziehende Substituenten zu einer reduzierten Nukleophilie des Stickstoffatoms und somit zur Erschwerung des Zyklisierungsschrittes führen können. In Anlehnung an *Pal et al.*^[88] könnte somit die Verwendung einer *N*-Methansulfonyl-Gruppe anstelle der *N*-Trifluoracetyl-Funktion zu einer verbesserten Reaktivität des Stickstoffs im Rahmen des Zyklisierungsschrittes führen.^[84b]

3.4.7 Durchführungen zur Alkylierung von Indolen in der 2-Position

Die erst kürzlich von *Bach et al.*^[104] beschriebene Methode zur Darstellung 2-alkylierter Indole ist das erste allgemeine Protokoll zur regioselektiven C-H Alkylierung von freien *N*-H Indolen in der 2-Position. Nach der mechanistischen Analyse wird der Einsatz dieser Reaktion als Schlüsselschritt zur Synthese des 6-Cyano-2-vinylindols **102** vorgestellt.

3.4.8 Mechanistische Analyse der direkten 2-Akylierung von Indolen nach *Bach et al.*

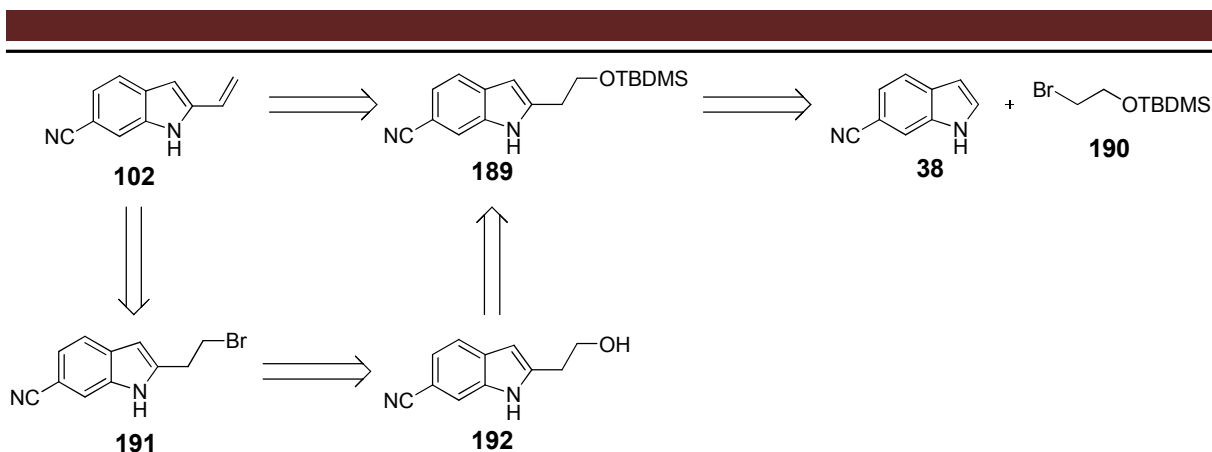
Die Gruppe um *Bach et al.*^[104] entwickelte, auf Basis der Catellani-Reaktion, eine Norbornen geleitete Tandem C-H Aktivierungskaskade zur Alkylierung von Indolen in der 2-Position (Schema 3.31). Die direkte Palladierung des Indols **43** durch einen Pd-(II)-Komplex verläuft vorwiegend in der 3-Position und bildet zum Auftakt die Spezies **182** (Schritt A). Das 3-palladierte Indol **182** inseriert in Norbornen **183**, wodurch nach zweiter intramolekularer C-H Aktivierung in der 2-Position der Palladacyclus **184** entsteht (B). Nach oxidativer Addition des Alkylhalogenids bildet sich intermediär die Pd-(IV)-Spezies **185** (C), welche nach anschließender reduktiver Eliminierung (D) und Freisetzung des Norbornens **183** (E) das 2-Alkyl-indol-3-yl-palladium Intermediat **187** generiert. Letzteres führt zur Bildung des Produktes **188** nach Freisetzung des dann regenerierten Palladium-(II)-Katalysators.



Schema 3.31: Postulierter Katalysezyklus für die direkte 2-Alkylierung von Indolen über eine Norbornen geführte C-H Aktivierung.

3.4.9 Retrosynthetische Analyse

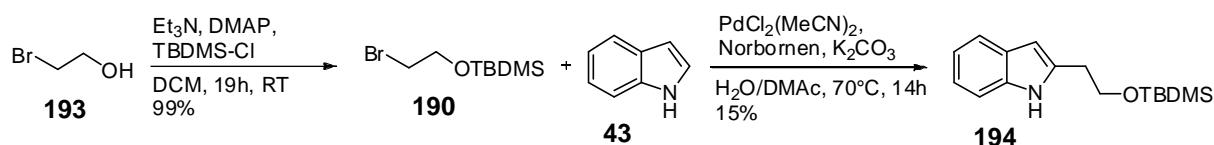
Zur Darstellung von **102** wurden, basierend auf diese Arbeiten zwei mögliche Synthesefolgen erarbeitet, die sich zwar hinsichtlich ihrer Stufenzahl unterscheiden (linear 2, verzweigt 4 stufiger Aufbau), aber jeweils auf der erfolgreichen Generierung des 2-Alkylindols **189** basieren (Schema 3.32). Die Einführung der vinyllischen Doppelbindung soll über beide Varianten durch Eliminierung erfolgen. Die lineare Variante sieht dabei die Eliminierung auf der Stufe des TBDMS-geschützten Alkohols **189** vor, wohingegen bei der verzweigten Variante letzteres auf der Stufe des Bromids **191** erfolgen soll. Letzteres soll über die Sequenz aus Fluorid-induzierter Entschützung (**189**->**192**) und anschließender Appel-Reaktion (**192**->**191**) erreicht werden.



Schema 3.32: Angepasstes Retrosyntheseschema zur Synthese von 6-Cyano-2-vinylindol **102**.

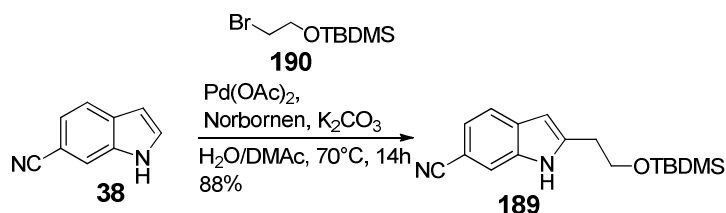
3.4.10 Synthese zum 6-Cyano-2-vinylindol via *Bach*-Protokoll

Da die Synthese des 6-Cyanoindols **38** bereits beschrieben wurde (Kapitel. 2.4.4, S. 37), fehlt zur Durchführung des *Bach*-Protokolls lediglich der geschützte Alkohol **190** (Schema 3.33). Analog den Literaturbedingungen^[105] wird die Verbindung **190** mit 99%iger Ausbeute nach Flash-Säulenchromatographie erhalten. Zum Auftakt wird zunächst die Verifizierung des *Bach*-Protokolls untersucht. Hierfür wird Indol **43** mit dem TBDMS geschützten 2-Bromethanol **190** umgesetzt (Schema 3.33). Nach Aufreinigung kann Verbindung **194** mit lediglich 15% (Lit.: 82%^[104]) Ausbeute isoliert werden. Vermutlich resultiert die geringe Ausbeute aus dem Einsatz von grobkörnigen K_2CO_3 , welches sich im Verlauf der Reaktion nicht vollständig löste.



Schema 3.33: TBDMS Schützung von 2-Bromethanol **193** und Validierung des *Bach*-Protokolls.

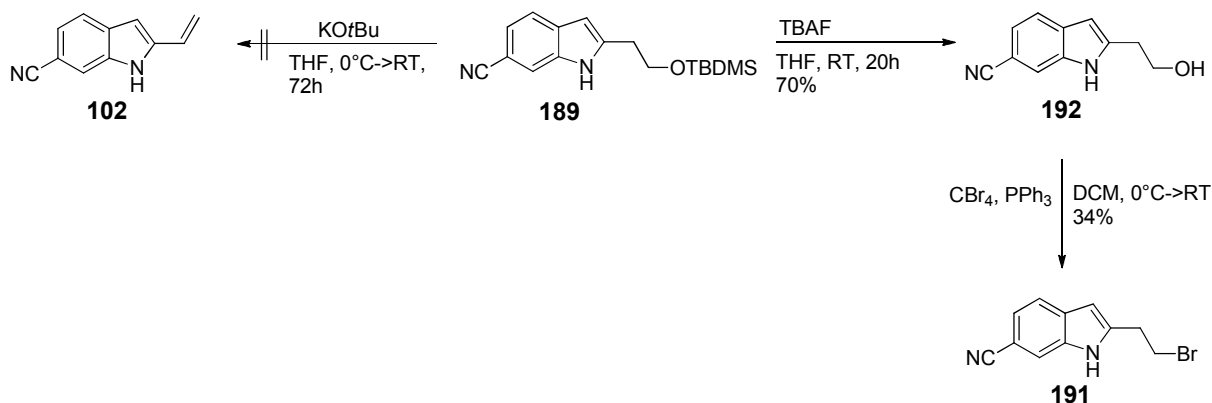
Die Anwendung des Protokolls auf das 6-Cyanoindol **38** erfolgt unter Wechsel der Palladiumquelle zu Palladium-(II)-acetat (Schema 3.34). Unter ansonsten identischen Bedingungen kann das gewünschte Produkt **189** in 88%iger Ausbeute hergestellt werden.



Schema 3.34: Anwendung des *Bach*-Protokolls.

Aufgrund dieses Ergebnisses besteht nun neben der Option auf Eliminierung auch die Möglichkeit zu der Sequenz aus Entschützung zum freien Alkohol **192** und anschließender Bromierung (Schema 3.35). Die direkte Eliminierung unter Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat in THF zum anvisierten 6-Cyano-2-vinylindol **102** führt nicht zum Erfolg (Schema 3.35).

Um dennoch eine Eliminierung zum 6-Cyano-2-vinylindol **102** zu erreichen, wird unter Standardbedingungen^[106] ausgehend von **189** der Alkohol **192** freigesetzt. Die Ausbeute beträgt dabei 70%. Die anschließende Appel-Reaktion^[104] zum Bromid **191** verläuft mit 34% nicht zufriedenstellend. Zwar kann die Bildung des Produktes ¹H-NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch nachgewiesen werden, allerdings ist eine zufriedenstellende Aufreinigung nicht erreicht worden, weshalb auch der abschließende Eliminierungsschritt nicht durchgeführt wird.



Schema 3.35: Synthese zum Indolderivat **191** sowie geplante Eliminierung zu **102**.

3.4.11 Diskussion: Alkylierung von Indolen in der 2-Position

Auch wenn das vorrangige Ziel, nämlich die Synthese des 6-Cyano-2-vinylindols **102** nicht erreicht wird, so erscheint doch das Protokoll nach *Bach et al.*^[104] als ein wichtiger Bestandteil für eine schnelle und effiziente Funktionalisierung von Indolderivaten in der 2-

Position. Im Hinblick auf die angestrebte strukturelle Vielfalt im Rahmen von Derivatisierungsprojekten kann dieses Reaktionsprotokoll einen festen Platz einnehmen. Unterstützt wird dies durch die Erkenntnis, dass neben der publizierten Substratbreite auch die Toleranz gegenüber der Cyanid-Gruppe ein entscheidender Faktor ist. Zudem bleibt festzuhalten, dass auf der Stufe des Alkohols **192** die Option einer sauren Dehydratisierung noch nicht erprobt wurde.

3.5 Der Aufbau von FB über eine klassische Heck-Route

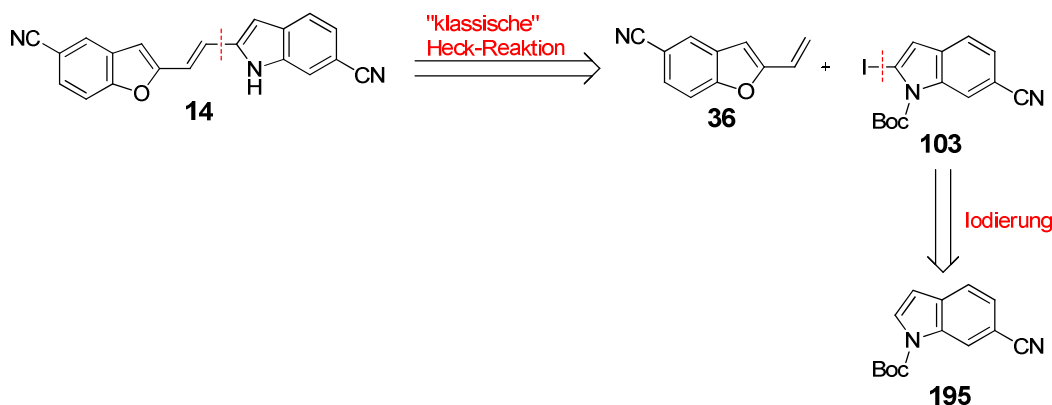
Bereits im Rahmen der eigenen Diplomarbeit^[30b] ist die Option einer “klassischen” Heck-Reaktion als Möglichkeit zur Darstellung von Fast Blue Gegenstand intensiver Untersuchungen gewesen. Unter Verwendung der halogenierten Bausteine **35** und **79** konnte jedoch keine erfolgreiche Heck-Reaktion realisiert werden (Kapitel 2.3.3, S. 34). Die Beibehaltung des synthetischen Schlüsselschritts bedingt eine Anpassung der zu verwendenden Grundstrukturen und zwar so, dass bereits mit der Cyanid-Funktion versehene Kupplungspartner verwendet werden müssen.

3.5.1 Retrosynthese „klassische“ Heck-Reaktion

Ausgehend vom Dinitril **14** führt der Retrosyntheschnitt einer Heck-Reaktion zum 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36**, dessen Synthese bereits etabliert ist, und der zum Zeitpunkt der Planung literaturunbekannten Indolverbindung **103**. Letztere sollte ausgehend vom bekannten Indolderivat **195** über eine elektrophile Iodierung hergestellt werden (Schema 3.36).

Im Allgemeinen zeichnen sich ungeschützte Indole durch eine hohe Elektronendichte in der 3-Position, welche durch den +M-Effekt des Stickstoffs verursacht wird, aus. Diese Position ist also für die Reaktion mit einem Elektrophil besonders prädestiniert. Durch die Wahl der Boc-Schutzgruppe, welche über einen -M-Effekt die Elektronendichte in 3-Position verringert, soll diese intrinsische Neigung deutlich abgeschwächt werden.

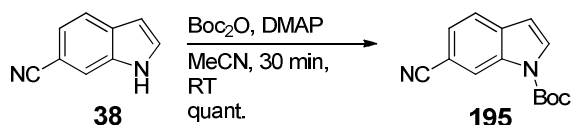
Eine weitere Methode die natürliche Reaktivität zu umgehen gelingt über eine *ortho directing group*, die selektiv die weniger reaktive 2-Position von Indolen aktiviert.^[42] Diese beiden Funktionen soll die Boc-Schutzgruppe übernehmen. Außerdem soll es möglich sein, durch die erniedrigte Elektronendichte im Aromaten, die oxidative Addition von Palladium in die Iod-Kohlenstoffbindung im Rahmen der geplanten Heck-Reaktion zu begünstigen. Gleichzeitig werden mögliche Buchwald-Hartwig Nebenreaktion während der Heck-Reaktion vermieden.



Schema 3.36: Retrosynthese der „klassische“ Heck-Route.

3.5.2 Synthese des Indolteils 103

Das 6-Cyanoindol **38** wird unter Verwendung von Di-*tert*-Butyldicarbonat (Boc_2O) nach einem im AK Reggelin etablierten Protokoll als Carbamat **195**, in quantitativer Ausbeute, geschützt (Schema 3.37).

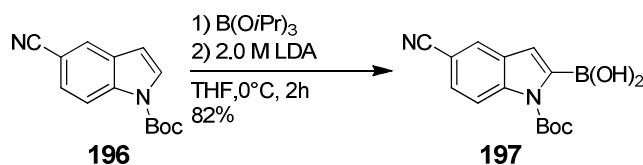


Schema 3.37: Schützung der indolischen *N*-H Funktion in **38** mit *tert*-Butyloxycarbonylanhydrid.

Der eingangs beschriebene Effekt der Verringerung der Elektronendichte ist über die Verschiebung im ^1H -NMR-Spektrum von 6-Cyanoindol bzw. *N*-Boc-6-cyanoindol kaum zu verfolgen. So weist das Proton-3 im ungeschützten Indol eine Verschiebung von 6.63 ppm und im *N*-Boc-geschützten eine von 6.64 ppm auf. Vergleicht man hingegen die ^{13}C -NMR-Verschiebungen, so weist der Kohlenstoff 3-C (Kapitel 5.7.2, S. 206) in **195** eine Tieffeldverschiebung um nahezu 4 ppm auf, was ein klarer Hinweis für eine Verringerung der Elektronendichte an diesem Kohlenstoffatom bedeutet.

3.5.3 Versuche zur Iodierung von 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol **195**

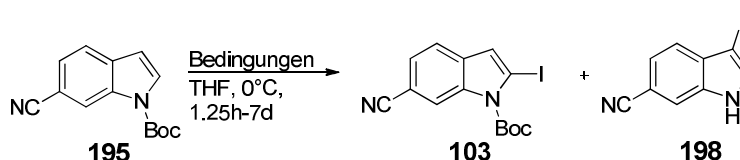
Als Grundlage für das weitere synthetische Vorgehen dient ein Protokoll nach *Mizuta et al.*^[107] (Schema 3.38). Darin ist beschrieben, wie *N*-Boc-5-Cyanoindol **196** unter Einsatz von 1.5 Äq. Tri-*isopropyl*borat zur *N*-Boc-5-Cyanoindol-2-ylboronsäure **197** abreagiert. Als Base dienen dabei 1.3 Äq. LDA.



Schema 3.38: Synthese der Boronsäure **197** nach Mizuta *et al.*^[107]

Aufgrund der hohen Kongruenz zwischen der Verbindung **196** nach Mizuta *et al.*^[107] und der benötigten Verbindung **195** soll die entsprechende Anwendung unter den angepassten Iodierungsparametern untersucht werden. Tabelle 3.14 zeigt die wesentlichen Parameter, die in den Iodierungsexperimenten variiert wurden.

Tabelle 3.14: Übersicht der Iodierungsparameter.



#	Iod-Elektrophil	Bedingungen	LDA [Äq.]	Reaktionsdauer	Verhältnis 195:103	198 [%]
1	1,2-Diiodethan 77	1) Indol 195 2) 2.0 M LDA 3) 1,2-Diiodethan	1.3	75 min	1:0.37	44
2	I ₂	1) Indol 195 2) 2.0 M LDA 3) Elektrophil	1.3	15h	1:0.43	
3	NIS	„-“	1.3	15h	1:0.36	
4	I ₂	„-“	1.3	3d	1:0.48	
5	I ₂	„-“	2.0	5d	1:0.31	
6	I ₂		4.0	7d	-	

In der ersten Durchführung (Eintrag 1, Tabelle 3.14) wurde 1,2-Diiodethan **77** als Iodelektrophil verwendet. Um eine vollständige Deprotonierung der 2-Position zu gewährleisten, wird zunächst das gelöste Indol **195** bei 0°C mit der jeweiligen Base versetzt und für 50 Minuten nachgerührt, bis das Iod-Elektrophil zugegeben wird. Die Reaktion wird nach 75 Minuten abgebrochen.

Als Hauptprodukt wird das 6-Cyano-3-iodindol **198** isoliert, welches über ¹H/¹³C-NMR Spektroskopie identifiziert wird. Die Abwesenheit des charakteristischen Signals der

indolischen 3-Position, eine Verschiebung im Bereich zwischen 6.6–6.7 ppm, sowie ein Signal für ein quartäres Kohlenstoffatom (3-C) bei 58.07 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum sind ein hinreichender Beweis für diesen Befund.

Die zweite Fraktion besteht aus einem Stoffgemisch welches Edukt **195** und das gewünschte Produkt **103** in einem Verhältnis von 1:0.37 enthält. Wiederum basiert dieser Befund auf einer ^1H -NMR-spektroskopischen Untersuchung. In Abbildung 3.3 sind zwei charakteristische Ausschnitte des erhaltenen Protonenspektrums gezeigt. Die 3-Position des Eduktes **195** zeichnet sich durch eine Verschiebung um 6.630 ppm aus und weist eine Kopplung von 3.6 Hz zur 2-Position auf (Signal A). Bei erfolgreicher bzw. teilweise erfolgreicher Iodierung in der 2-Position wird eine Tieffeldverschiebung des verbleibenden Protons in der 3-Position, sowie ein Verlust dieser Kopplung erwartet. Das Signal B bei einer Verschiebung von 7.043 ppm weist diese geforderten Merkmale auf.

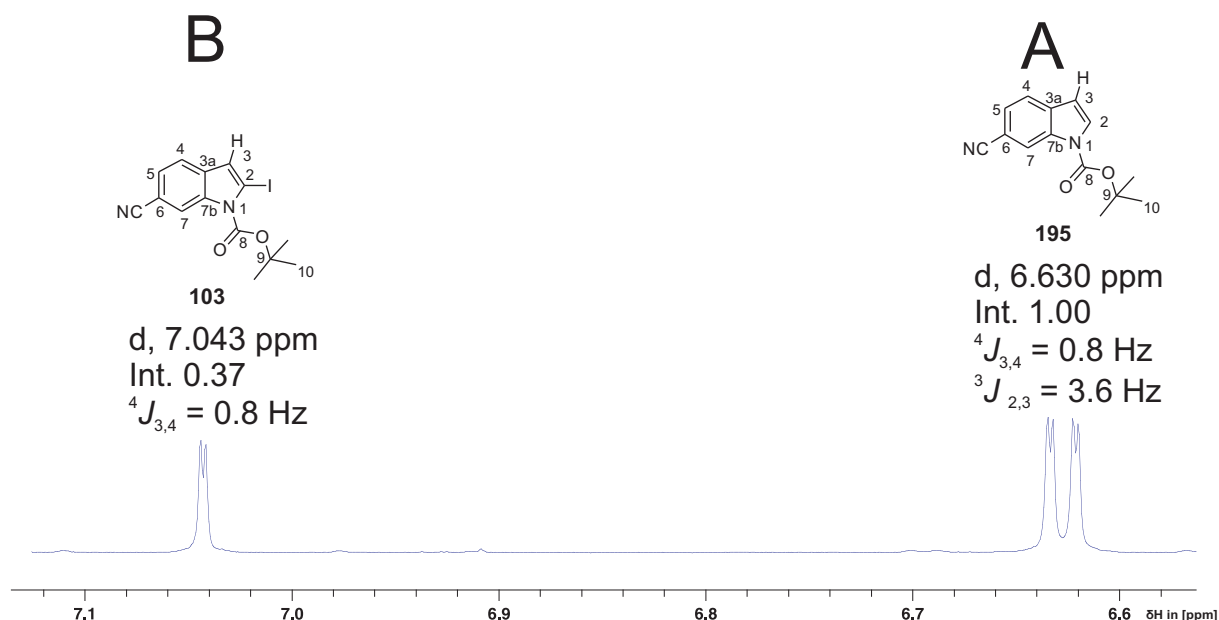


Abbildung 3.3: Feinkopplung des Protons 3-H der Verbindungen **195** und **103**.

Zudem können bei beiden Signalen Feinkopplungsaufspaltungen von 0.8 Hz bestimmt werden (Abbildung 3.3). Dieser Befund untermauert die Vermutung, dass die Signale A und B zur jeweiligen indolischen 3-Position gehören und gleichartige 4J -Kopplungen mit Position 4 eingehen.

In weiteren Experimenten wird der Einfluss verschiedener Iod-Elektrophile sowie die Reihenfolge der Eduktzugabe untersucht. Als Iodierungsmittel, in zwei parallel angesetzten Experimenten, fungieren elementares Iod (Eintrag 2, Tabelle 3.14) und NIS (Eintrag 3). Ähnlich wie es das Protokoll von *Mizuta et al.* vorsieht, wird zuerst Edukt **195** gelöst und 5 Minuten nach Zugabe des jeweiligen Iod-Elektrophils die frisch hergestellte LDA-Lösung

unter Eiskühlung hinzuge tropft. Bei diesem Vorgehen wird eine lange Rührzeit des Indols **195** in Gegenwart des Iodierungsreagenzes vermieden, um die Wahrscheinlichkeit eines elektrophilen Angriffs an der 3-Position zu verringern. Nach der Basenzugabe soll die deprotonierte Spezies direkt mit Iod bzw. NIS abreagieren.

Da nach 80 Minuten Reaktionszeit beide Ansätze kaum Umsatz zeigen (DC-Kontrolle), wird die Mischung weitere 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Da kein weiterer Reaktionsfortschritt erkennbar ist, werden die Mischungen aufgearbeitet.

Die ^{13}C -NMR-spektroskopischen Untersuchungen zeigen jeweils bei 79.96 ppm ein intensitäts-schwaches Signal eines quartären Kohlenstoffatoms, was ein weiteres wichtiges Indiz für die Existenz einer Iod-Substitution in der 2-Position des Indols darstellt. Chromatographische Trennversuche *via* HPLC sowie fraktionierende Kristallisationsversuche der beiden Rohprodukte führen zu keiner Separation.

Da keines der verwendeten Iod-Elektrophile eine deutliche Steigerung der Ausbeute erbringt, wird in den Varianten 4 bis 6 ausschließlich das kostengünstige elementare Iod verwendet. Bei der Anhebung der Reaktionszeit auf drei Tage unter ansonsten identischen Bedingungen die unter Eintrag 2 vorgestellt wurden, ist nur ein leicht verändertes Verhältnis von Edukt **195** zu Produkt **103** *via* ^1H -NMR-Spektroskopie feststellbar.

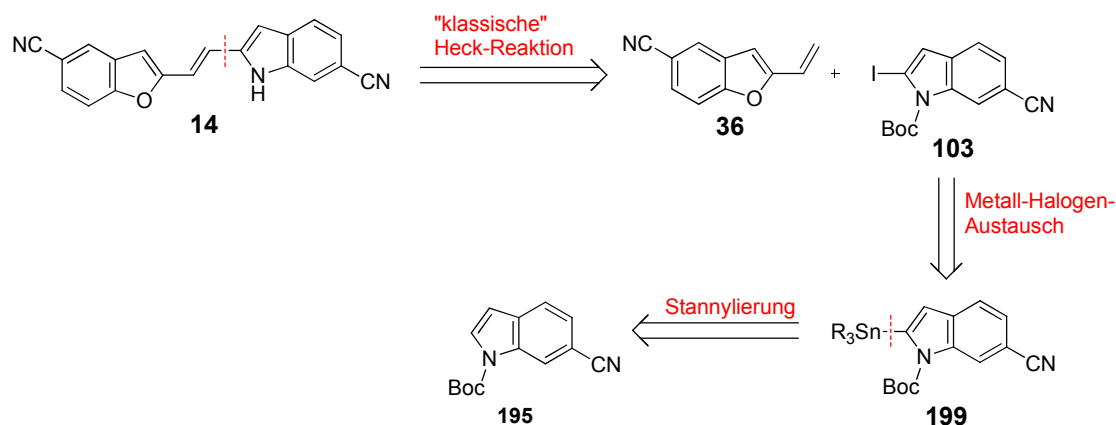
In den letzten beiden Iodierungsexperimenten (Variante 5 und 6) ist der zu variierende Parameter die Basenmenge. Unvollständig umgesetztes Edukt **195** soll durch eine höhere Menge an LDA, als den bisher eingesetzten 1.3 Äquivalente, zur Reaktion gebracht werden. Nach fünf Tagen Reaktionszeit mit 2 Äq. LDA wird ein Teil der Mischung aufgearbeitet und NMR-spektroskopisch analysiert (Variante 5). Der Restmischung werden weitere 2 Äq. LDA unter Eiskühlung zugefügt und es werden weitere zwei Tage gerührt (Variante 6). ^1H -NMR-spektroskopisch sind keine Veränderungen zu den Vorversuchen erkennbar. Aufgrund starker Überlagerung der signifikanten Signale konnte im Spektrum des Rohprodukts der 6. Variante kein Integralverhältnis A/B bestimmt werden. Die erzielten Ergebnisse der ^1H -NMR-Auswertungen zeigen, dass es nicht gelingt das an der 2-Position iodierter Indol **103** befriedigend anzureichern.

Die Synthese von *N*-Boc-6-Cyano-2-iodindol **103** erweist sich als nicht trivial und kann aufgrund einer nicht erreichbaren Trennung des Gemisches aus Edukt **195** und Produkt **103** nicht erfolgreich abgeschlossen werden. Die Attraktivität der gesamten Synthesesequenz bildet ein schneller und effizienter Zugang zu der Verbindung **103**. Deshalb wird in Kapitel 3.5.4 eine Variation zu Herstellung letzterer beschrieben.

3.5.4 Neuer Ansatz zum 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodindol **103**

3.5.4.1 Retrosynthese

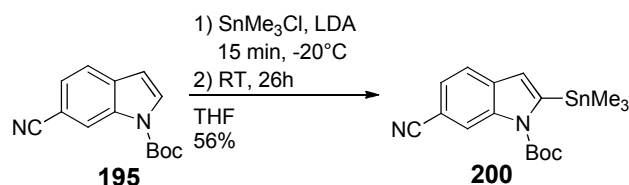
Die Retrosynthese zum 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodindol **103** soll unter geringfügigen Änderungen beibehalten werden. Zentraler Aspekt ist dabei, die Einführung des Iodids über einen Metall-Halogen-Austausch mit dem korrespondierenden Stannan **199**. Unter Verwendung der identischen Prinzipien, welche die direkte Einführung des Iodids ermöglichen sollten (Kapitel 3.7.1), soll die direkte Stannylierung ausgehend von dem *N*-Boc geschützten Indolderivat **195** erreicht werden (Schema 3.39).



Schema 3.39: Angepasste Retrosynthese der Heck-Reaktion zu **14**.

3.5.4.2 Synthese des Indolteils

Die Trimethylstannylierung von 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol **195** in der 2-Position ist 2008 von *Kumar et al.*^[108] publiziert worden. Dieser Vorschrift folgend konnte zum Auftakt das 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(trimethylstannyl)-indol **200** mit 56%iger Ausbeute (Lit.^[108]: 74%) dargestellt und somit die Synthese validiert werden (Schema 3.40).



Schema 3.40: Trimethylstannylierung der Verbindung **195**.

Die Frage nach der genauen Position der Zinnsubstitution, demnach hier die 2- oder 3-Position des Indols **200**, wurde über ein 1,1-ADEQUATE-Spektrum^[109] verifiziert (Abbildung 3.4).

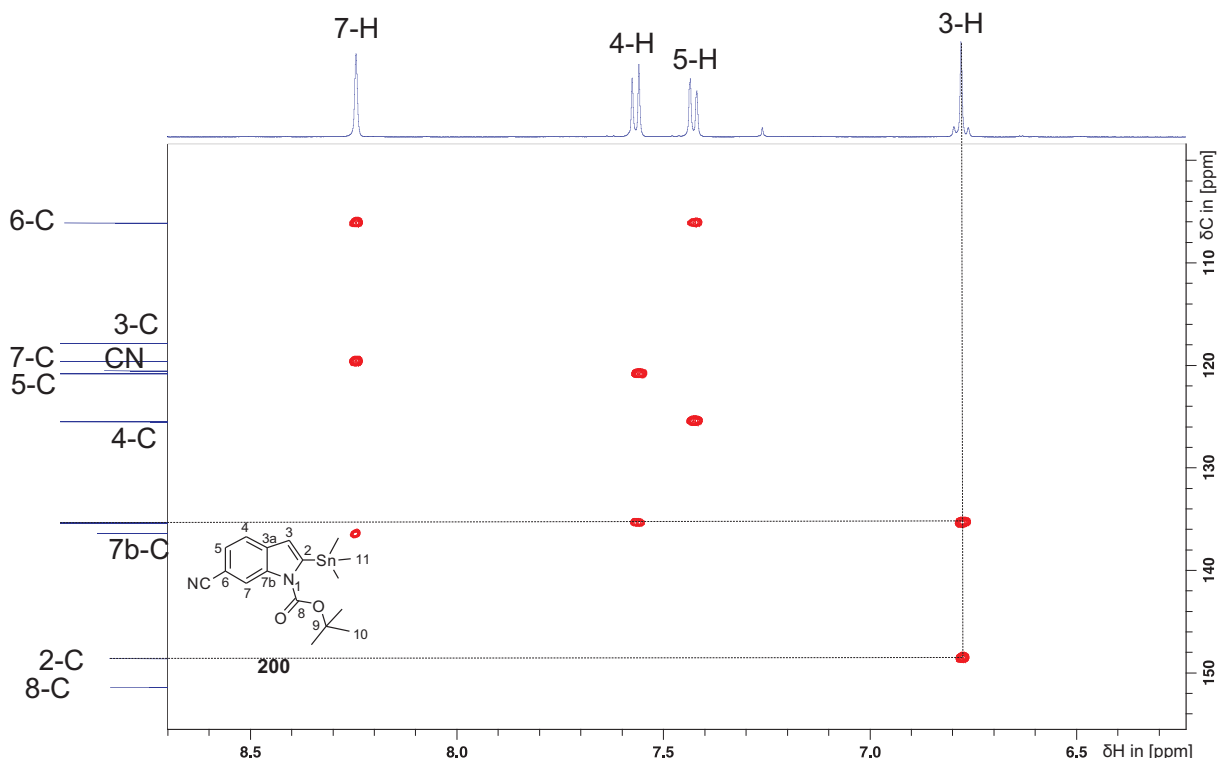
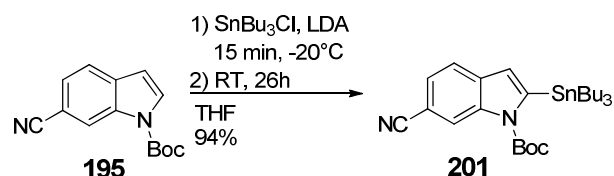


Abbildung 3.4: Ausschnitt aus dem 1,1-ADEQUATE-Spektrum von 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(trimethylstannyl)-indol **200**.

Für das Proton in Position 3 zeigt das Spektrum zwei Kopplungen, nämlich zu 2-C und 3a-C. Wäre das Zinn nicht in 2- sondern in 3-Position, dürfte ein Proton in Position 2 nur eine Kopplung zu 3-C aufweisen. Da dies nicht der Fall ist, lässt sich sicher sagen, dass Position 2 stannyliert und das gewünschte Produkt **200** erhalten werden konnte.

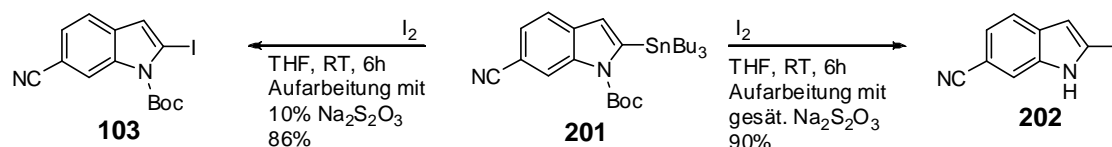
Neben dem Trimethylstannan **200** kann unter *Kumar*-Bedingungen^[108] auch das Tributylstannan **201** mit 94 % Ausbeute synthetisiert werden (Schema 3.41). Die Tributylstannylierung ist aus verschiedenen Gründen zu bevorzugen. Da Tributylzinnchlorid bei Raumtemperatur flüssig ist, lässt es sich, im Gegensatz zum festen Trimethylzinnchlorid, *via* Injektionsspritze leicht dosieren. Aufgrund der hohen Toxizität beider Verbindungen ist die Expositionsdauer so gering wie möglich zu halten. Die geringere Flüchtigkeit des Tributylzinnchlorids sowie die einfache und schnelle Dosierung des darüber hinaus auch kostengünstigeren Tributylzinnchlorids erleichtern den immer noch riskanten Umgang.



Schema 3.41: Tributylstannylierung der Verbindung **195**.

Die weitere Umsetzung basiert auf der Arbeit von *Boykin et al.*^[110], wobei die beschriebene Umsetzung des 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(trimethylstannyl)-indols **200** zum 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodindol **103** in THF mit elementarem Iod mit einer Ausbeute von 88% erfolgen sollte (nicht gezeigt).

Die Validierung der Reaktionsbedingungen bei Einsatz von **201** ist im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt worden (Schema 3.42). Wird in Abweichung zu den Literaturbedingungen mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung aufgearbeitet, wird statt dem gewünschten Produkt **103** das 6-Cyano-2-iodindol **202** mit einer Ausbeute von 90% isoliert.

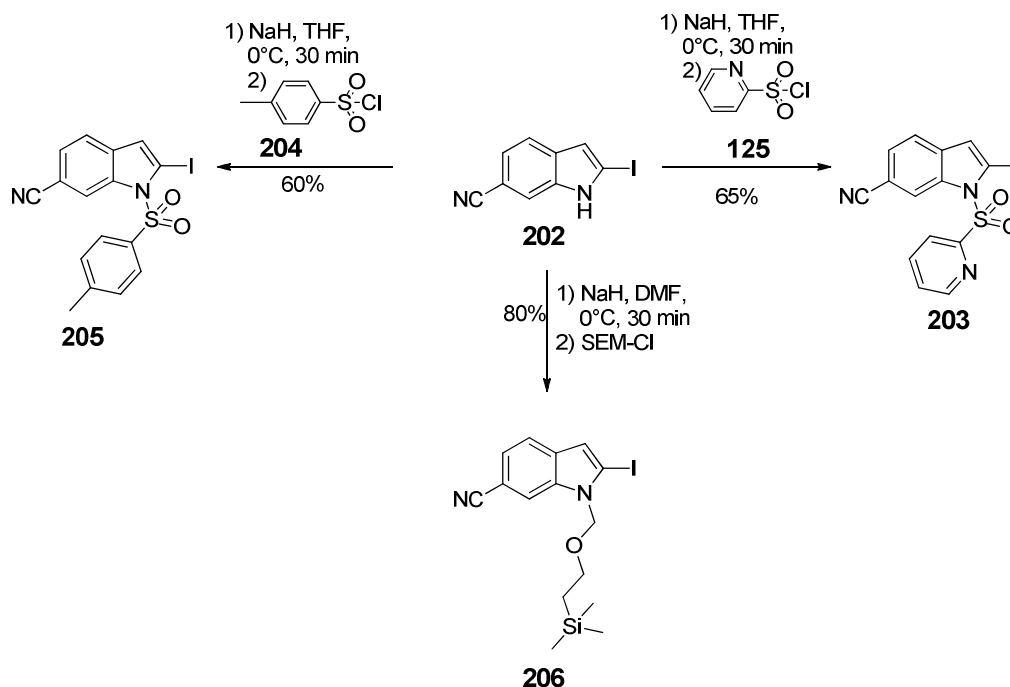


Schema 3.42: Versuche zum Metall-Halogen-Austausch nach Kumar.

Nach Einhaltung der exakten *Kumar*-Bedingungen (10%ige Natriumthiosulfat-Lösung) wird das gewünschte *N*-Boc-6-cyano-2-iodindol **103** ausgehend von dem Tributylstannan **201** mit 86%iger Ausbeute erhalten. Im Weiteren wird auch ersichtlich, dass die alternative Umsetzung des Tributylstannyllindols **201** mit elementarem Iod eine deutlich optimierte Performance (im Vgl. zu **200**->**103**) zu **103** aufweist (Gesamtausbeute erhöht von 65% auf 81% über 2 Stufen). Damit kann eine alternative Methode zur Darstellung von 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodindol **103** etabliert werden, bei der auf das hochgradig giftige, teure und hydrolyseempfindliche Trimethylzinnchlorid verzichtet werden kann.

Nach der Isolierung des 6-Cyano-2-iodindols **202** besteht die Möglichkeit neue Schutzgruppen am Indolkörper zu installieren und im Rahmen einer Heck-Reaktion zu erproben. Neben der Tosyl-Schutzgruppe soll auch die SEM-Schutzgruppe eingeführt werden. Zusammen mit der Boc-Schutzgruppe bilden diese drei das Grundgerüst der in der Literatur verwendeten Schutzgruppen für Indole. Darüber hinaus soll die bereits im Verlauf der „oxidativen“ Heck-Reaktion vorgestellte 2-Pyridylsulfonyl-Schutzgruppe verwendet werden

(Schema 3.43). Die Anbringung der Sulfon-Schutzgruppen^[71b] erfolgt jeweils nach Deprotonierung des Indols **202** mit NaH in THF. Die Synthese des *N*-Tosyl-6-cyano-2-iodindols **205** kann mit 60%iger Ausbeute erreicht werden, mit 65% Ausbeute hingegen das *N*-2-Pyridylsulfonyl-6-cyano-2-iodindol **203**. Leicht variierende Reaktionsbedingungen,^[111] THF wurde hier durch DMF ersetzt, führt in 80%iger Ausbeute zum Indol **206**.



Schema 3.43: Übersicht zur Synthese neuer Indolderivate.

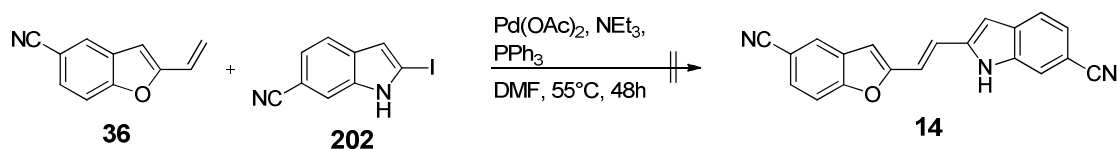
Die Reaktionsprotokolle nach *Kumar et al.*^[108] und *Boykin et al.*^[110] ermöglichen auch bei Einsatz des Tributylstannans **201** eine erfolgreiche Darstellung zum 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodindol **103**, wobei zudem die Gesamtausbeute auf 81% (über 2 Stufen) optimiert werden konnte (Lit: 65%). Vor dem Hintergrund, dass alle vorherigen Versuche nur ein Substanzgemisch lieferten, dass lediglich einen Anteil von bis zu 30% an **103** enthielt (vgl. Abschnitt 3.5.3, Tabelle 3.14), ist die Sequenz trotz eines zusätzlichen Reaktionsschrittes eine entscheidende Weiterentwicklung. Das bedeutet, dass die Darstellung von Fast Blue über eine „klassische“-Heck-Reaktion (Abschnitt 2.3, Tabelle 2.6), die aufgrund des schwierigen Zugangs zu 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodindol **103** bereits für ungangbar gehalten wurde, völlig neu untersucht und bewertet werden kann.

3.5.5 Ergebnisse zur Heck-Reaktion

Da aus den Umsetzungen der Stannane **200** und **201** mit Iod (Schema 3.42) das 6-Cyano-2-iodindol **202** zur Verfügung stand, wird die Heck-Reaktion mit dem 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodindol **103** sowie den Derivaten **203**, **205** und **206** erprobt.

3.5.6 Heck-Reaktion mit dem freien Indol **202**

Das freie *N*-H Indol **202** wird in Anlehnung an *Tietze et al.*^[40] unter den in Schema 3.44 gezeigten Bedingungen mit dem 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** umgesetzt. Nach 48 stündiger Reaktionszeit zeigt die Reaktion keinerlei Umsatz. Nach flash-säulenchromatographischer Trennung wird die Indol-Komponente **202** zu 79% und die Benzofurankomponente **36** zu 93% reisoliert.

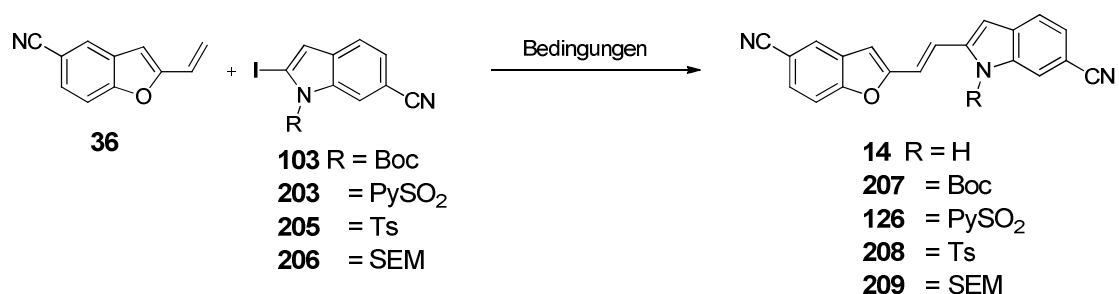


Schema 3.44: Versuchte Heck-Reaktion unter Verwendung des ungeschützten Indols **202**.

3.5.7 Heck-Reaktion mit *N*-geschützten Indolderivaten

Ebenfalls in Anlehnung an Protokolle von *Tietze et al.*^[40] wird zunächst das 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodindol **103** mit 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** umgesetzt, wobei wiederum DMF als Lösungsmittel verwendet wird (Tabelle 3.15; Eintrag 1).

Tabelle 3.15: Versuche zur Synthese der FB-Vorläufer über eine Heck-Reaktion.



#	Indol	Bedingungen	Ligand	Äq. 36	Base	Produkt	Ausbeute [%]
1	103	Pd(OAc) ₂ , DMF, 55°C, 48h	PPh ₃	2	NEt ₃	207	Spuren
2	103	Pd(OAc) ₂ , DMF, 80°C, 48h	PPh ₃	2	NEt ₃	14	11
3	103	Pd(OAc) ₂ , MeCN, 55°C, 48h	PPh ₃	2	NEt ₃	207	34 ^a /10 ^b
4	103	Pd(OAc) ₂ , MeCN, reflux, 72h	PPh ₃	2	NEt ₃	14	17
5	103	Pd(OAc) ₂ , MeCN, 55°C, 48h	PPh ₃	2	KOAc	207	21
6 ^[112]	103	Pd(OAc) ₂ , MeCN, 55°C, 48h	PPh ₃	2	CsOAc	207	0
7	103	Pd(OAc) ₂ , MeCN, 55°C, 48h	P(<i>t</i> -Bu) ₃	3	NEt ₃	207	0
8	103	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , MeCN, 55°C, 72h	-	2.5	NEt ₃	207	0
9 ^[113]	103	Pd(PPh ₃) ₄ , Toluol, 55°C, 72h	-	2	NEt ₃	207	0
10 ^[114]	103	Pd(OAc) ₂ , MeCN/H ₂ O, 55°C, 72h	BINAP	2	Na ₂ CO ₃	207	0
11 ^[115]	103	Pd ₂ (dba) ₃ , DMF, 55°C, 72h	P(<i>t</i> -Bu) ₃	3	NEt ₃	207	0
12	203	Pd(OAc) ₂ , MeCN, 55°C, 48h	PPh ₃	3	NEt ₃	126	0
13	203	Pd(OAc) ₂ , MeCN, 55°C, 48h	P(<i>t</i> -Bu) ₃	3	NEt ₃	126	0
14	205	Pd(OAc) ₂ , MeCN, 55°C, 48h	PPh ₃	3	NEt ₃	208	0
15	205	Pd(OAc) ₂ , MeCN, 55°C, 48h	P(<i>t</i> -Bu) ₃	3	NEt ₃	208	0
16	206	Pd(OAc) ₂ , MeCN, 55°C, 48h	PPh ₃	3	NEt ₃	209	0
17	206	Pd(OAc) ₂ , MeCN, 55°C, 48h	P(<i>t</i> -Bu) ₃	3	NEt ₃	209	0

^a: Ansatzgröße 0.3 mmol; ^b: Ansatzgröße 2.7 mmol.

Analog der Durchführung aus Schema 3.44 kann hier Verbindung **207** nur in Spuren bestätigt werden. Wird die Reaktionstemperatur auf 80°C erhöht, bei ansonsten gleichen Bedingungen, so wird mit 11% Ausbeute das entschützte Kupplungsprodukt **14** (Eintrag 2) isoliert.

Erfolgt allerdings ein Wechsel des Lösungsmittels hin zu MeCN bei 55°C so ist nach Flash-Säulenchromatographie die bis dahin unbekannte Verbindung **207** in 34%iger Ausbeute isolierbar (Eintrag 3). Die Strukturaufklärung erfolgt dabei unter Nutzung von $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR spektroskopischen, sowie massenspektrometrischen Verfahren.

Durch die Kombination eines ^{13}C , ^1H -HSQC- (nicht gezeigt) und ^{13}C , ^1H -HMBC-Experiments (Abbildung 3.5) können alle Signale der Kohlenstoffatome und Protonen der Verbindung **207** zugeordnet werden. Besonders erwähnenswert ist dabei die Identifizierung der Protonen 8-H, 9-H, 3-H und 11-H ($\delta_{8\text{-H}} = 6.984$, $\delta_{9\text{-H}} = 7.951$, $\delta_{3\text{-H}} = 6.756$, $\delta_{11\text{-H}} = 6.924$ ppm) sowie des Kohlenstoffatoms 11-C ($\delta_{11\text{-C}} = 107.34$ ppm). Das Kohlenstoffatom 9-C kann über die HMBC-Kreuzpeaks 9-C/8-H sowie 9-C/11-H zugeordnet werden ($\delta_{9\text{-C}} = 123.02$ ppm). Das Kohlenstoffatom 8-C hingegen zeigt nur die Korrelation 8-C/9-H ($\delta_{8\text{-C}} = 119.00$ ppm). Über die Korrelationen zu 9-H, 8-H sowie 11-H kann eindeutig 10-C zugeordnet werden ($\delta_{10\text{-C}} = 141.50$).

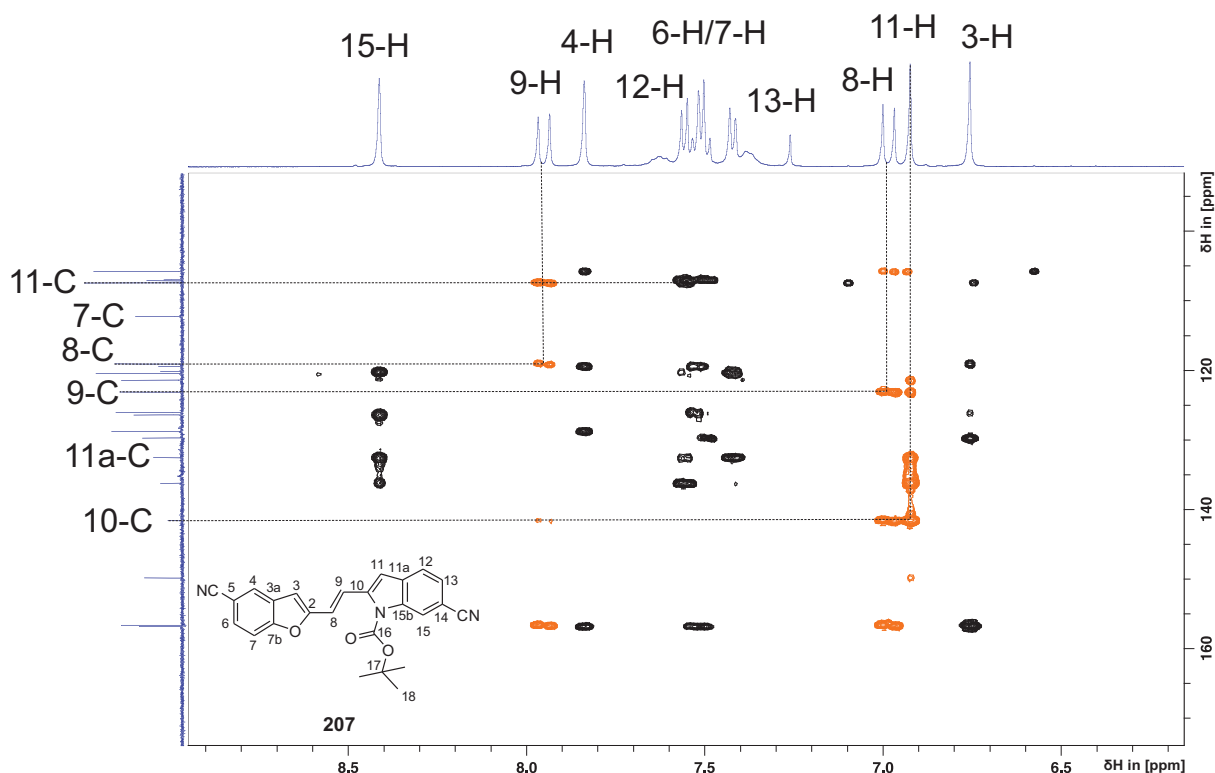
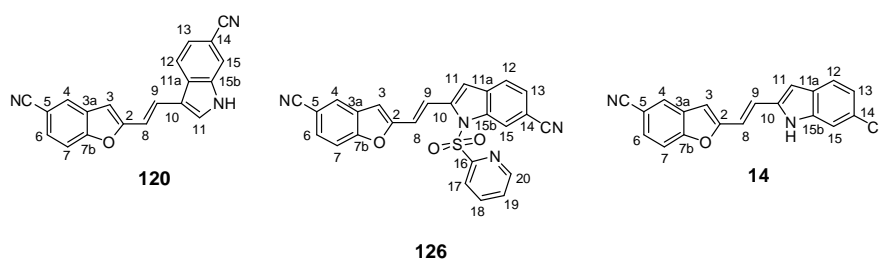


Abbildung 3.5: ^{13}C , ^1H -HMBC-NMR Spektrum des 6-Cyano-2-(2-(5-cyano-benzofuran)-ethylen)-1-boc-indols **207**.

Ein Vergleich der erhaltenen Spektrensätze (nur relevante Verschiebungen dabei berücksichtigt) der bisher isolierten Kupplungsprodukte **126**, **207**, **120** sowie **14** (Literatur) ist Tabelle 3.16 zu entnehmen. Ausgangspunkt ist dabei die Verbindung **120**, bei welcher aufgrund eines 1,1-ADEQUATE-Spektrums die Verknüpfung am Indolteil über die 3-Position eindeutig nachgewiesen wurde (Abbildung 3.1). Besonders geeignet erweisen sich hierfür die ^{13}C -NMR-Verschiebungen der Kohlenstoffe 11-C und 10-C unter der Annahme, dass das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit einer Schutzgruppe am Indol nur geringfügigen Einfluss auf die zu vergleichenden Atome ausübt.

Tabelle 3.16: Vergleich der relevanten $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -Signale (ppm) der Verbindungen **120**, **126**, **14** und **207**.



	120	126	14 ^[a]	207
11-H	8.122	7.470	6.89	6.924
11-C	131.83	108.67	105.6	107.34
8-C	111.92	121.03	117.5	119.00
10-C	113.57	141.75	140.3	141.50
11a-C	127.81	132.66	132.2	132.46
12-H	8.186	7.788	7.68	7.559
9-C	124.89	119.02	122.3	123.02

[a]:Literatur^[21]

Das Kohlenstoffatom 11-C von **120** weist ein Signal bei einer Verschiebung von $\delta_{11-\text{C}} = 131.83$ ppm auf, wohingegen die restlichen Produkte Verschiebungen im Bereich von 105-109 ppm zeigen. Noch stärker ausgeprägt zeigt sich eine Diskrepanz für 10-C. Während **126**, **14** und **207** Signale um 140 ppm zeigen, resultiert bei **120** eine deutliche Hochfeld-Verschiebung nach $\delta_{10-\text{C}} = 113.57$ ppm. Fast ähnliche Verschiebungen im Bereich von 119-125 ppm werden für das 9-C ermittelt, werden allerdings 8-C und 11a-C betrachtet, so zeigt das in der 3-Position verknüpfte Kupplungsprodukt **120** im Vergleich eine leichte Hochfeld-Verschiebung um $\Delta\delta \approx 5\text{-}10$ ppm. Auch die Verschiebungen der Protonen weisen zum Teil (aber deutlich schwächer ausgeprägt) signifikante Unterschiede auf. Das Proton 12-H von **120** erfährt, im Vergleich, eine bemerkenswerte Tieffeld-Verschiebung von $\Delta\delta \approx 0.5\text{-}0.6$ ppm nach $\delta_{12-\text{H}} = 8.186$ ppm. Noch deutlicher zeigt sich dieser Trend für das Proton 11-H. Hier

weist 11-H in **207** im Vergleich zu **120** eine Hochfeld-Verschiebung um 1.2 ppm auf! Aufgrund der zum Teil signifikanten Unterschiede in den chemischen Verschiebungen relevanter Atome im $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum von **207** (und ebenfalls **126** und **14**) im Vergleich zu **120**, ist die Annahme einer erfolgten 2-Substitution am Indolteil als bewiesen zu erachten.

Wird die Ansatzgröße um den Faktor 9 erhöht, ist ein signifikanter Ausbeuterückgang zu verzeichnen. In siedendem Acetonitril hingegen werden nur Spuren der Verbindung **207** erhalten, allerdings kann hier das entschützte Produkt **14** in 17%iger Ausbeute isoliert werden (Eintrag 4).

Aufbauend auf Eintrag 3 wird die Abhängigkeit des Reaktionsverlaufs bei Variation der verwendeten Base untersucht (Einträge 5 und 6). Wird die Base KOAc verwendet fällt die erreichte Ausbeute auf 21% (Eintrag 5). Die für ihren Effekt in Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen bekannte Base CsOAc zeigt auch nach 72 Stunden Reaktionszeit keinen über dünnenschichtchromatographische Reaktionsverfolgung feststellbaren Umsatz (Eintrag 6). Ohne Ergebnis bleibt, unter Beibehaltung des Katalysators $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, der Wechsel des Liganden hin zu Tri-*tert*-butylphosphin (Eintrag 7) oder zum bidentaten BINAP (Eintrag 10). Ein Wechsel der Palladiumquelle zeigt ebenfalls keine Produktbildung (Einträge 8, 9 und 11). Weiterhin ist der Tabelle 3.15 zu entnehmen, dass keines der neu synthetisierten Indolderivate unter den durchgeführten Reaktionsbedingungen im Rahmen der Heck-Reaktion zu einer isolierbaren Ausbeute der jeweiligen Produkte führt (Einträge 12-17).

3.5.8 Diskussion: „klassische“ Heck-Reaktion

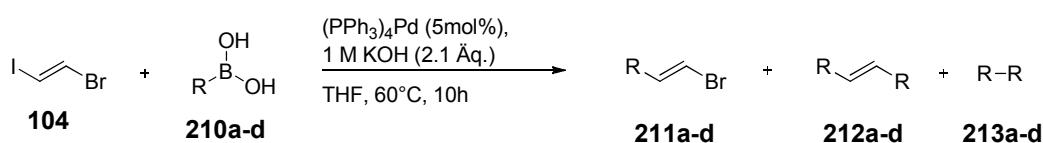
Im Verlauf der aufwendigen Iodierungsversuche am *N*-Boc-6-Cyanoindol **195** konnte zwar die Bildung des 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodindols **103** nachgewiesen werden (Kapitel 3.5.3), allerdings war eine Trennung durch gängige Methoden nicht durchführbar. Nach Anpassung der Synthesestrategie konnte die Herstellung, nach einem optimierten Protokoll in Anlehnung nach *Kumar et al.*,^[108] erreicht werden. Die Untersuchungen zur Durchführung der „klassischen“ Heck-Reaktion lieferten unter optimalen Bedingungen eine Ausbeute von 34% für das Kupplungsprodukt **207** (Tabelle 3.15, Eintrag 3). Zudem wurde festgestellt, dass ein „up-scaling“ nicht ohne Ausbeuteverlust durchführbar ist (Eintrag 3). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass schon eine Temperaturerhöhung auf 80°C zu einer thermisch induzierten Entschützung führt, wodurch fast ausschließlich das Kupplungsprodukt **14** (auch Spuren von **207** konnten nachgewiesen werden) mit einem

deutlichen Ausbeuterückgang erhalten wurde (Einträge 2 und 4). Ähnliche Resultate wurden bei Wechsel der Base beobachtet. Wird NEt_3 durch KOAc (Eintrag 5) ersetzt, fällt die Ausbeute auf 21%, bei Verwendung von CsOAc (Eintrag 6) trat sogar vollständiger Ausbeuteverlust auf. Weitere Untersuchungen umfassten den Wechsel der Palladiumquelle oder des Ligands, wobei keine isolierbaren Quantitäten an Kupplungsprodukt erhalten wurden (Einträge 7-11). Zwar konnten verschiedene literaturunbekannte Indolderivate hergestellt und im Rahmen der Heck-Reaktion eingesetzt werden. Unter den angewandten Bedingungen zeigte aber keine der Verbindungen Aktivität.

3.6 Der Aufbau von FB über eine Heck-Reaktion mit *trans*-1-Brom-2-iodethen

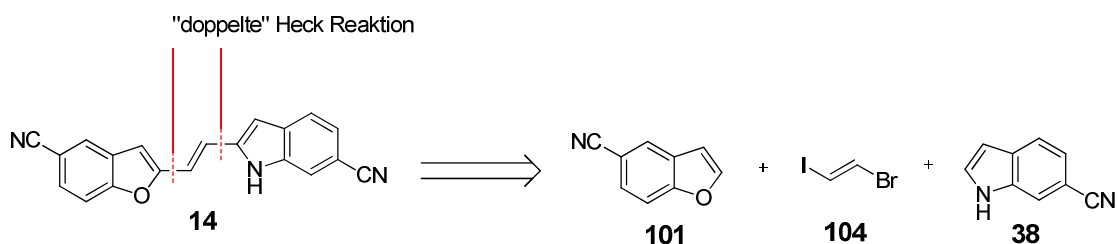
Zusätzlich zu den bisher vorgestellten und durchgeführten Varianten zur Übergangsmetall-katalysierten Verknüpfung von Kohlenstoff-Kohlenstoff Doppelbindungen (Kapitel 2.2.1, 2.3 und 2.4) wird eine Tandem Variante erprobt, bei der als zentrales Element der C-2 Baustein *trans*-Brom-iodethen **104** fungieren soll (Schema 3.45). Dessen Verwendung im Rahmen einer Kreuzkupplungs-Reaktion nach *Organ et al.*^[97a] zeigt Tabelle 3.17. Die Umsetzung liefert in keinem Fall die bromhaltigen Verbindungen **211a-d** (Einträge 1-4). Selbst die Produkte einer konsekutiven Reaktionsfolge **212a-d** werden nur bei Verwendung von der 4-Methoxyphenyl- **210a** (Eintrag 1) und der Phenylboronsäure **210b** (Eintrag 2) in niedrigen Verhältnissen beobachtet. Insgesamt werden in allen Fällen die Homokupplungsprodukte **213a-d** als Hauptprodukt erhalten, wobei die Gesamtausbeute jeweils nur 10% beträgt.

Tabelle 3.17: Einsatz von *trans*-Brom-iodethen in einer Kreuzkupplungsreaktion nach *Organ et al.*^[97a]



#	R	Verhältnis 211a-d : 212a-d : 213a-d	Ausbeute [%]
1	4-Methoxyphenyl	0:11:89	10
2	Phenyl	0:3:97	10
3	4-Acetylphenyl	0:0:100	10
4	Styryl	0:0:100	10

Gemäß diesem Ansatz soll durch eine zweifache Heck-Reaktion, entweder sukzessive oder „one-pot“, die Verbindung **14** aufgebaut werden. Die Retrosynthese führt zu den Benzofuran- und Indolbausteinen **101** und **38**, sowie zu dem vinyllischen Kupplungsreagenz **104** (Schema 3.45).

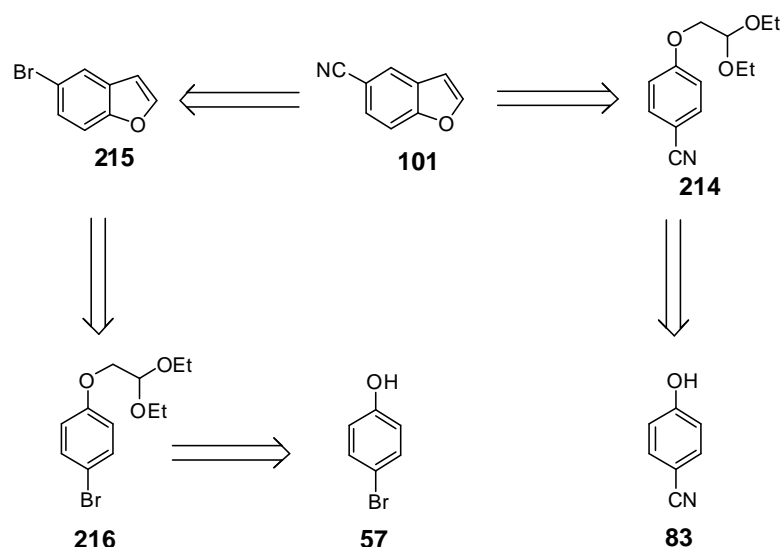


Schema 3.45: Retrosynthese des Schlüsselschritts zum Fast Blue-Vorläufer **14**.

Die Synthese des Indols **38** wurde bereits unter Abschnitt 2.4.4 (S. 37) beschrieben. Für **101** ist kein Literaturprotokoll verfügbar, aus diesem Grund soll auf die etablierte Synthese zum Aufbau des 5-Brom-2-formylbenzofurans **40** aus Abschnitt 2.2.6 (S. 27) zurückgegriffen werden. Zur Herstellung des *E*-1-Brom-2-iodethens **104** existiert ein Syntheseprotokoll nach Negishi *et al.*^[116]

3.6.1 Herstellungsversuche zum 5-Cyanobenzofuran **101**

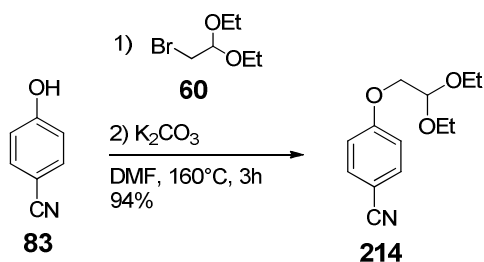
Zur Darstellung von **101** sind zwei mögliche Synthesewege erarbeitet worden, die sich in ihrer Stufenzahl und kommerziell erhältlichen Vorläufern unterscheiden (Schema 3.46). Einerseits soll die Einführung des CN-Substituenten als Abschluss der dreistufigen Sequenz auf der Stufe des 5-Brombenzofurans **215** erfolgen. Über eine Art Tandem Friedel-Crafts Acylierung/Kondensation Reaktion soll **215** ausgehend von dem Acetal **216** erhältlich sein. Eine nukleophile Substitution führt zu dem kommerziell verfügbaren Edukt 4-Bromphenol **57**. Die zweite Möglichkeit sieht die analoge Sequenz vor, jedoch unter Einsparung eines Reaktionsschrittes, da durch Verwendung des käuflichen Vorläufers **83** eine spätere Cyanierungsreaktion entfällt und **101** in zwei Stufen zu erreichen wäre.



Schema 3.46: Retrosynthetische Analyse des Kupplungsbausteins **101**.

3.6.2 Zweistufiger Syntheseweg ausgehend von 4-Hydroxybenzonitril **83**

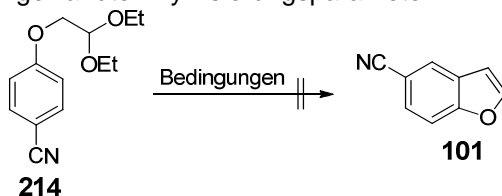
Die nukleophile Substitutionsreaktion der deprotonierten Alkoholfunktion von **83** mit dem Bromacetal **60** wird analog einer Vorschrift von *Maillard et al.*^[34] durchgeführt. Die aus Schema 3.47 zu entnehmenden Reaktionsbedingungen liefern eine sehr gute Ausbeute von 94%. Die patentierte Verbindung **214** kann eindeutig *via* $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-spektroskopisch und massenspektrometrisch charakterisiert werden.



Schema 3.47: Synthese des 4-(2,2-diethoxyethoxy)benzonitrils **214**.

Im Anschluss soll das Acetal **214** sauer-katalysiert zum Aldehyd entschützt und *in situ* zum 5-Cyanobenzofuran **101** unter Abspaltung von Wasser zyklisieren. Hierzu werden Bedingungen nach *Barker et al.*^[117] zugrunde gelegt, in der verschiedene Phenoxyacetaldehyddiethylacetale zu den jeweiligen 2,3-unsubstituierten Benzofuranen unter Einsatz von PPA umgesetzt werden. Auffällig ist, dass bei der Vielzahl verschiedener Substituenten keine Ergebnisse zu elektronenziehenden Gruppen am Aromaten protokolliert sind. Dennoch wird die Reaktion am elektronendefizitären System **214** angewendet. Tabelle 3.18 zeigt die wesentlichen Parameter die in den durchgeführten Zyklisierungsversuchen variiert worden sind.

Tabelle 3.18: Übersicht der angewandten Zyklisierungsparameter.



#	Säure	Lösungsmittel	Temperatur [°C]	Ausbeute [%]
1	PPA	Toluol	110	-
2	PPA	Toluol	80	-
3	Eisessig	Eisessig	100	-
4	AlCl_3	DCM	40	-

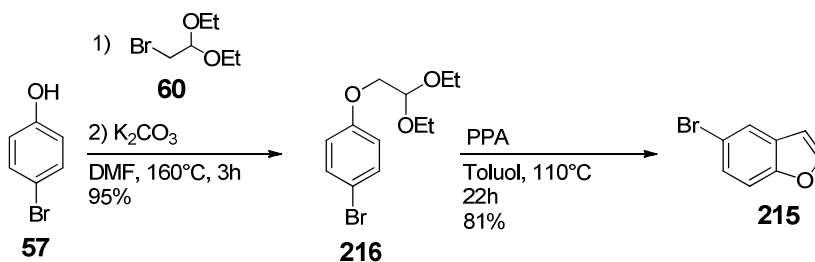
Unter modifizierten *Barker*-Bedingungen^[117] (Tabelle 3.18, Eintrag 1), liefert der Einsatz von PPA in Toluol nach fünf Stunden Reaktionsdauer ein komplexes Reaktionsbild mit einem ausgeprägten Nebenproduktspektrum. Über Chromatographie ist kein 5-Cyanobenzofuran **101** isolierbar. Lediglich die Entstehung von 4-Hydroxybenzonitril **83** in 4%iger Ausbeute kann verifiziert werden. Unter mildereren Bedingungen, die Temperatur wird auf 80°C und die Reaktionszeit auf vier Stunden reduziert (Eintrag 2), werden nach flash-säulenchromatographischer Aufreinigung 25% des eingesetzten Edukts **214** reisoliert. Eine Produktbildung ist nicht nachzuweisen.

Da die Intoleranz der *Barker*-Bedingungen^[117] bei Anwendung auf das elektronenarme System eine erfolgreiche Zyklisierung verhindern, müssen andere Protokolle untersucht werden. Die Verwendung von Eisessig als Säure und Lösungsmittel (Eintrag 3) zeigt nach 22 stündigem Erhitzen bei 100°C vollständigen Umsatz. Nach flash-säulenchromatographischer Aufarbeitung wird, durch Etherspaltung entstandenes 4-Hydroxybenzonitril **83** in 46%iger Ausbeute und durch Acetalspaltung entstandenes, 4-(2-Oxoethoxy)benzonitril in 6%iger Ausbeute isoliert und identifiziert.

Abschließend wird der Einfluss einer Lewis-Säure auf das System untersucht (Eintrag 4). Dafür wird AlCl₃ in DCM suspendiert und im Anschluss das Acetal **214** in DCM unter Eiskühlung zugetropft. Neben unvollständigen Umsatz tritt eine massive Nebenproduktbildung auf. Nach chromatographischer Trennung kann als einzige charakterisierbare Verbindung das eingesetzte Edukt **214** (10%) isoliert werden.

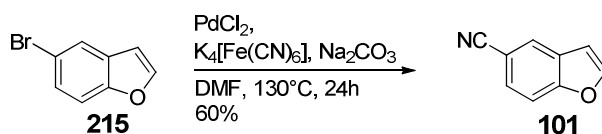
3.6.3 Dreistufiger Syntheseweg ausgehend von 4-Bromphenol **57**

Nach dem Scheitern des eine Cyanierung erfordernden Syntheseweges soll das 5-Cyanobenzofuran **101** nun über drei Stufen ausgehend vom kommerziell erhältlichen 4-Bromphenol **57** dargestellt werden (Schema 3.48). Zu Beginn erfolgt, wiederum über die analogen Bedingungen aus Schema 3.47, die Einführung des Acetal-Linkers zum Aromaten **216**.



Schema 3.48: Synthese des 5-Brombenzofurans **215**.

Die Zyklisierung zum 5-Brombenzofuran **215** erfolgt glatt unter *Barker*-Bedingungen^[117] mit PPA in Toluol bei Verwendung des Bromids **216**. Nach Destillation werden 81% Produkt **215** erhalten (Lit.:^[117] 85%). Zum Abschluss der Sequenz wird unter *Weissman*-Bedingungen^[47] die Cyanierung des 5-Brombenzofurans **215** untersucht. Eine erste Durchführung in DMAc zeigt nach 48 Stunden Reaktionszeit bei 110°C keinen Umsatz, es werden 67% des eingesetzten Edukts **215** reisoliert (nicht gezeigt). Wird als Lösungsmittel DMF verwendet und die Temperatur auf 130°C erhöht, wird nach 24 Stunden Reaktionszeit eine Ausbeute von 60% erzielt (Schema 3.49).

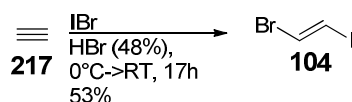


Schema 3.49: Cyanierung von 5-Brombenzofuran **215**.

Nach der erfolgreichen Synthese des 5-Cyanobenzofurans **101** stehen die beiden benötigten Heteroaromaten **101** und **38** zur Erprobung der Kupplung des *trans*-Bromiodethens **104** *via* Übergangsmetallkatalyse zur Verfügung.

3.6.3.1 Herstellung von *trans*-Bromiodethen **104**

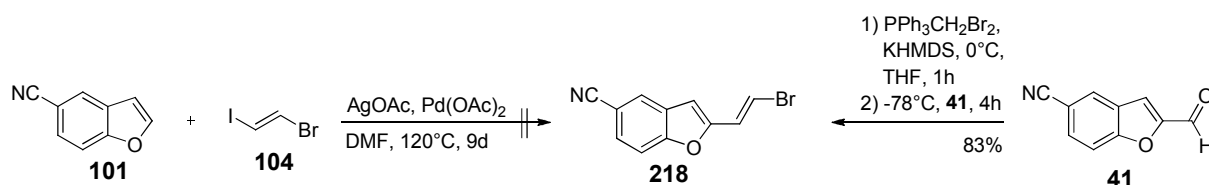
Zur Synthese des *trans*-Bromiodethens **104** wird eine VTB-Apparatur (Kapitel 5.8.1, S. 218) verwendet, wobei Acetylen **217** durch eine auf 0°C gekühlte Lösung von Iodmonobromid in konzentrierter HBr (48%ig) Lösung geleitet wird. Die Freisetzung von trockenem Acetylen erfolgt aus Calciumcarbid, CaC₂. Hierfür wird das Carbid vorgelegt und über einen Tropftrichter langsam mit Wasser versetzt. Das so direkt generierte Acetylen-Gas wird über einen kurzen PVC-Schlauch direkt in die VTB-Anlage eingespeist. Bei der so beschriebenen Durchführung wird eine Ausbeute von 53% (Lit.:^[116] 73%) erreicht (Schema 3.50).



Schema 3.50: Herstellung von *trans*-Bromiodethen **104**.

3.6.4 Durchführungen zur Übergangsmetall-katalysierten Kupplung unter Verwendung von *trans*-Bromiodethen

Anstatt einer „one-pot“ Synthese, die hinsichtlich der Bereitstellung größerer Quantitäten das angestrebte Ziel darstellt, wird zuerst ein stufenweiser Aufbau, aufgrund der im Detail unklaren Reaktivität sowie der unbekannten Regioselektivität, unternommen. Das bedeutet konkret, dass zunächst die Benzofurankomponente **101** unter variierten *Potavathri*^[118]-Bedingungen mit dem *trans*-Brom-Iodethen **104** zur Reaktion gebracht wird (Schema 3.51). Auch nach neun Tagen Reaktionszeit kann kein Umsatz festgestellt werden. Die Darstellung von **218** kann aber über eine Wittig-Reaktion ausgehend vom 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** und Brommethyltriphenylphosphoniumbromid erreicht werden (Schema 3.51). In 83%iger Ausbeute wird dabei ein 1:1 Gemisch der *E/Z* Isomeren erhalten.

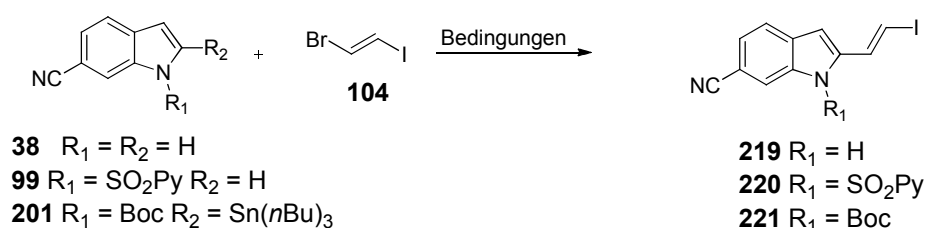


Schema 3.51: Kupplungsversuche des Benzofurans **101** mit dem *trans*-Brom-iodethen **104**.^[118]

Parallel dazu werden ebenfalls Palladium-katalysierte Reaktionsbedingungen^[110, 118-119] erprobt, um eine Alkenylierung in der 2-Position des 6-Cyanoindols **38** mit dem 2-C Synthon (*E*)-1-Brom-2-iodethen **104** zu erreichen (Tabelle 3.19). Keines der Protokolle führt bei Verwendung des freien *N*-H Indols **38** zum gewünschten Produkt **219** oder anderen Konstitutionsisomeren.

Alternativ wird das *N*-Pyridylsulfonyl-geschützte 6-Cyanoindol **99** sowie das 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(tributylstannyl)-indol **201** im Rahmen der Alkenylierungsreaktion eingesetzt (Tabelle 3.19, Einträge 3-5). Unter analogen Reaktionsbedingungen zu Schema 3.51 ist bei Einsatz von **99** nach neun Tagen Reaktionszeit kein Umsatz feststellbar (Eintrag 3), dasselbe gilt auch bei Einsatz der Verbindung **201** (Einträge 4 und 5).

Tabelle 3.19: Reaktionsbedingungen der durchgeführten Heck-Reaktion zwischen den Indolen **38**, **99** sowie **201** und (*E*)-1-Brom-2-iodethen **104**.



#	Bedingungen	Produkt	Ausbeute [%]
1	Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , CsOAc, DMAc, 120°C, 67h ^[119a]	219	0
2	Pd(OAc) ₂ , CuI, DMAc, 160°C, 67h ^[120]	219	0
3	Pd(OAc) ₂ , AgOAc, DMF, 120°C, 9d ^[118]	220	0
4	Pd ₂ (dba) ₃ , PPh ₃ , DMF, 60°C, 6d ^[119b, 121]	221	0
5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , THF, 60°C, 6d ^[110]	221	0

3.6.5 Diskussion: Heck-Reaktion mit *trans*-1-Brom-2-iodethen

Die neu entwickelte Idee, den Aufbau von Fast Blue über eine Tandem Heck-Reaktion unter Einsatz des bekannten C-2 Synthons **104** zu erreichen, bietet prinzipiell enorme Vorteile. Zum Einen ist das Edukt, 6-Cyanoindol **38**, kommerziell erhältlich, allerdings auch auf einer etablierten Route zugänglich. Zum Anderen ist die Synthese des *trans*-Bromiodethens **104** ebenfalls bekannt. Deshalb ist lediglich für die dritte Kupplungskomponente, das 5-Cyanobenzofuran **101**, ein Syntheseweg erarbeitet worden.

Die anfänglichen Schwierigkeiten eine erwünschte Zyklisierung des Acetals **214** zu erreichen können über die Synthese des 5-Brombenzofurans **215** und anschließender Palladium-vermittelter Cyanierung überwunden werden. Nun ist es möglich, dass 5-Cyanobenzofuran **101** über eine dreistufige Sequenz mit einer Gesamtausbeute von 46% in einer effizienten Synthese und gewünschten Quantitäten herzustellen.

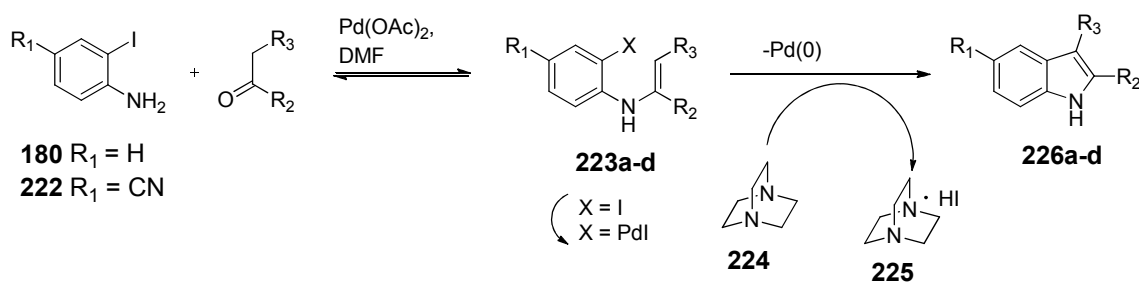
Der Einsatz von freien *N*-H Indolen in Kupplungsreaktionen ist zwar bekannt^[118], allerdings gibt es kaum Protokolle die über eine breite Substratspezifität, akzeptable Ausbeuten sowie sehr gute Selektivitäten verfügen.

Weder die Kupplung des *trans*-Bromiodethens **104** mit dem Benzofuran **101** (Schema 3.51) noch mit den Indolen **38** (Tabelle 3.19), **99** bzw. **201** (Tabelle 3.19) liefert Produkt. Bei den durchgeführten Versuchen ist kein Umsatz detektierbar. Ohne Erfolg versprechende Reaktionsbedingungen für den Kupplungsschritt ist eine Weiterführung dieser Route nicht möglich, weshalb die synthetischen Anstrengungen an diesem Punkt eingestellt wurden.

3.7 Eine intramolekulare Heck-Reaktion zum Aufbau von FB

Der problematische Aufbau der zentralen Doppelbindung im Rahmen der „oxidativen“ Heck-Reaktion löste die Erprobung einer neuen Synthesestrategie, welche als zentralen Reaktionsschritt den Aufbau des Indolkörpers vorsieht, aus.

Um schnell und effizient eine Vielzahl verschiedener Indolbausteine aufzubauen, wurde von *Chen et al.*^[122] diese Alternative zur traditionellen Fischer-Indolsynthese etabliert. Ausgehend von kommerziellen Edukten wird der Aufbau von 2- und 3-substituierten Indolen über eine zweistufige Reaktionssequenz ermöglicht (Schema 3.52). Zum Auftakt wird die Enamin-Zwischenstufe **223a-d** aus den *o*-Iodanilinen **180/222** und einem Keton gebildet. Der Aufbau der Indolkörper **226a-d** wird abschließend durch eine intramolekulare Heck-Reaktion erreicht. Essentiell für ein Gelingen der Reaktion ist die Verwendung der Base DABCO **224**.



Schema 3.52: Intramolekulare Heck-Reaktion zum Aufbau des Indolkörpers nach *Chen*.^[122]

Die Verwendung von Cyclohexanon (Tabelle 3.20, Einträge 1 und 2) ermöglicht den effizienten Zugang zum Tetrahydrocarbazol. Eintrag 2 ist von besonderer Bedeutung, da der Einsatz von Cyanid-substituierten Anilin-Derivaten keine Limitierung der Reaktion bedeutet, gleichwohl ist mit geringeren Ausbeuten zu rechnen.

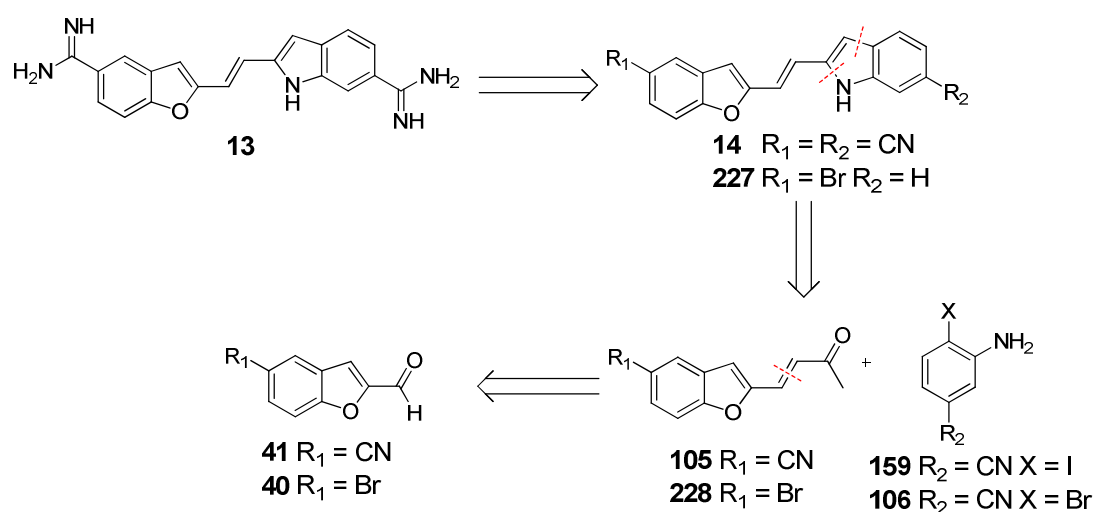
Neben den Tetrahydrocarbazolen sind auch nur in der 2-Position substituierte Indole darstellbar (Eintrag 3-4). Die Verwendung von Brenztraubensäure (Eintrag 3) führt in 82%iger Ausbeute zu der 2-Indolcarbonsäure und die Reaktion mit Acetylsilan (Eintrag 4) liefert 2-(Trimethylsilyl)indol in 64%iger Ausbeute.

Tabelle 3.20: Beispiele für die Durchführung der intramolekularen Heck-Reaktion.^[123]

#	R_1	R_2	R_3	Produkt 226	Ausbeute [%]
1	H	Cyclohexanon		a	77
2	CN	Cyclohexanon		b	61
3	H	COOH	H	c	82
4	H	SiMe ₃	H	d	64

3.7.1 Retrosynthese

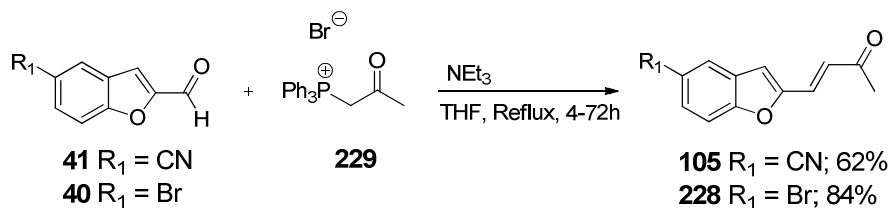
Die retrosynthetische Zerlegung (Schema 3.53) ausgehend von Fast Blue führt zunächst zum Biscyanid **14**. Eine Rückführung auf die Stufe des Monohalogenids **227** wird nur für den Benzofuranteil vorgenommen und dient für Testzwecke. Entlang der eingezeichneten Retrosyntheseschritte führt eine intramolekulare Heck-Reaktion zu den Enonen **105/228** und den Anilinderivaten **159/106**. Auch im Rahmen dieser retrosynthetischen Überlegung ist eine konvergente Synthesestrategie das Ziel. Zudem sind beide Enone **105/228** auf die bereits bekannten und leicht zugänglichen Aldehyde **41/40** zurückzuführen.



Schema 3.53: Retrosynthese für den Aufbau von FB **13** über eine intramolekulare Heck-Reaktion.

3.7.2 Synthese der Benzofuranteile

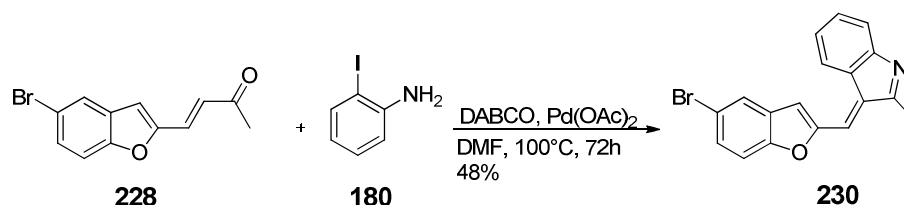
Ausgehend von den verfügbaren Aldehyden **41** und **40** können die Enone **228** und **105** über eine Wittig-Reaktion^[124] unter Verwendung des Acetotriphenylphosphoniumchlorids **229** hergestellt werden (Schema 3.54). Die Synthese des Bromids **228** gelingt dabei in 84%iger und die des Cyanids **105** in 62%iger Ausbeute.



Schema 3.54: Wittig-Reaktion zu den Enonen **228** und **105**.

3.7.3 Versuche zum Aufbau von FB über eine intramolekulare Heck-Reaktion

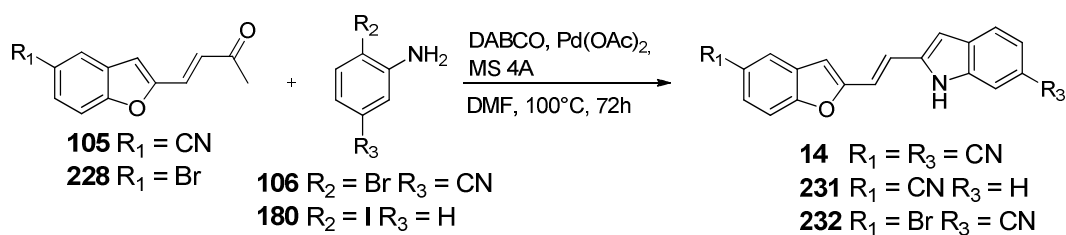
Ein erster Versuch den unsubstituierten Indolteil der Verbindung **227** über eine intramolekulare Heck-Reaktion nach *Chen*-Bedingungen^[122] aufzubauen, wird durch Verwendung des Enons **228** und dem kommerziell verfügbaren 2-Iodanilin **180** durchgeführt. Statt dem gewünschten 5-endo-Produkt **227** wird das Bromid **230** in 48%iger Ausbeute isoliert (Schema 3.55). Letzteres entspricht dem 5-exo-Isomer, also dem zu erwartenden Produkt bei falscher Regioselektivität der intramolekularen Heck-Reaktion.



Schema 3.55: Erste Durchführung zur intramolekulare Heck-Reaktion mit dem Testsubstrat 2-Iodanilin **180**.

Aus diesem interessanten, aber unerwarteten Resultat, resultieren zwei mögliche Antworten bezüglich des Reaktionsverlaufes. Entweder erfolgt zunächst die Heck-Reaktion und die Zyklisierung zu **230** erfolgt anschließend und somit intramolekular, oder die Iminbildung beginnt wie gewünscht jedoch bleibt eine Isomerisierung zum Enamin aus, wodurch eine Reaktion mit der Doppelbindung des Enon-Teils resultiert. Unter der Annahme des letztgenannten Falles sollte durch Einfügen des Cyanid-Substituenten eine gesteigerte Acidität der Methylprotonen des Enons resultieren und eine Bildung des Enamin gefördert werden. Unter denselben Reaktionsbedingungen zeigt die Reaktion zwischen dem Enon **105** und dem Anilin **180** keinen Umsatz (Tabelle 3.16, Eintrag 1). Zusätzlich wird der Einsatz des Anilinderivats **106** erprobt. Zwar ist bekannt, dass Bromide in Übergangsmetall-vermittelten Kreuzkupplungsreaktionen einen leichten Reaktivitätsabfall im Vergleich zu den korrespondierenden Iodiden zeigen, jedoch wirkt die Funktionalisierung mit einem elektronendefizitären CN-Substituent diesem Verlust an Reaktivität entgegen. Ergebnislos zeigen sich allerdings die beiden Umsetzungen der Enone **105** und **228** mit dem elektronendefizitäreren Anilin-Derivat **106** (Tabelle 3.16, Einträge 2 u. 3).

Tabelle 3.21: Weitere Durchführung zum Vergleich der Reaktivität und Regioselektivität der intramolekularen Heck-Reaktion.



#	Enon	Anilin	Produkt	Ausbeute [%]
1	105	180	231	0
2	105	106	14	0
3	228	106	232	0

3.7.4 Diskussion: Eine intramolekulare Heck-Reaktion zum Aufbau von FB

Zusammenfassend kann nur bei Einsatz des Enons **228** und dem 2-Iodanilin **180** Umsatz festgestellt werden, allerdings weist das isolierte Produkt die falsche Regioselektivität auf. Weitere Evaluierungen (Tabelle 3.21) um durch ein angepasstes Substitutionsmuster doch die nötige Regioselektivität der intramolekularen Heck-Reaktion zu erhalten, endeten in einem vollkommenen Verlust der Aktivität des Reaktionssystems. Die Einführung eines Cyanid-Substituenten limitiert, wie bereits an mehreren Stellen dieser Arbeit beschrieben, deutlich das Spektrum an potentiellen Methoden zur Übergangsmetall-vermittelten Kreuzkupplung. In Summe fordert die Intoleranz des Protokolls nach *Chen et al.*^[122] gegenüber der CN-Gruppe die Einstellung der Route.

3.8 Der Aufbau von FB über eine Amid-Wittig-Reaktion als zentralen Schlüsselschritt

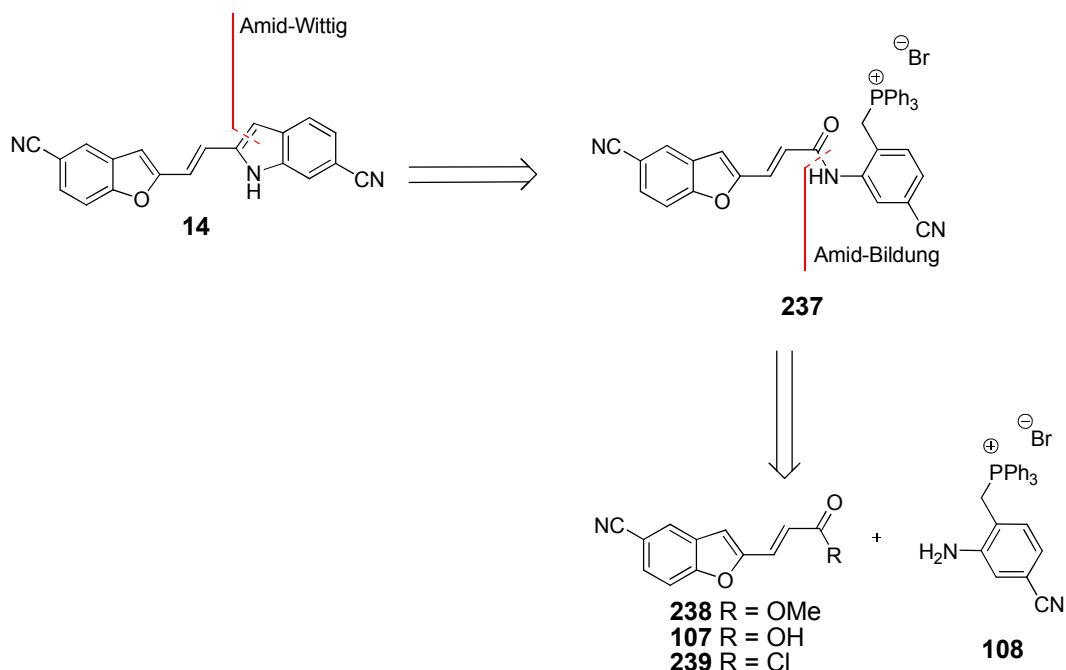
Inspiziert wurde dieser retrosynthetische Ansatz durch eine Arbeit von *Eitel und Pindur*^[123]. Letztere entwickelten im Rahmen ihrer Suche nach neuen Synthesemöglichkeiten zum Aufbau von 2-Vinylindolen die in Schema 3.56 skizzierte Strategie. Ausgehend von dem kommerziell verfügbaren 2-Amino-benzyl-(triphenyl)phosphoniumbromid **233** wurden zunächst unter Verwendung verschiedener Säurechloride **234a-f** die 2-(*N*-acyl)-aminobenzyl-(triphenyl)phosphoniumbromide **235a-f** hergestellt. Die abschließende Zyklisierung wurde durch Kalium-*tert*-butanolat induziert und lieferte die korrespondierenden 2-Vinylindole



Tabelle 3.22: Beispiele für die Durchführung zur Synthese von 2-Vinylindolen.^[123]

3.8.1 Retrosynthese

3 Ergebnisse



Schema 3.57: Retrosynthese der Amid-Wittig-Route.

3.8.2 Synthese der (*E*)-3-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)-acrylsäure Derivate

Ausgehend von dem bekannten und gut zugänglichen 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** wird über eine Knoevenagel-Reaktion die vinyloge Carbonsäure **107** in 94%iger Ausbeute (Lit.^[125]: 72%) erhalten (Schema 3.58). Die Entstehung der Carbonsäure **107** kann eindeutig über ¹H-NMR-Spektroskopie verifiziert werden (Abbildung 3.6). Besonders prägnant sind dabei die Protonen der neu aufgebauten Doppelbindung (8 und 9-H), welche eine ³*J*-Kopplung von 15.9 Hz zeigen und damit die *trans*-Konfiguration der Doppelbindung belegen.

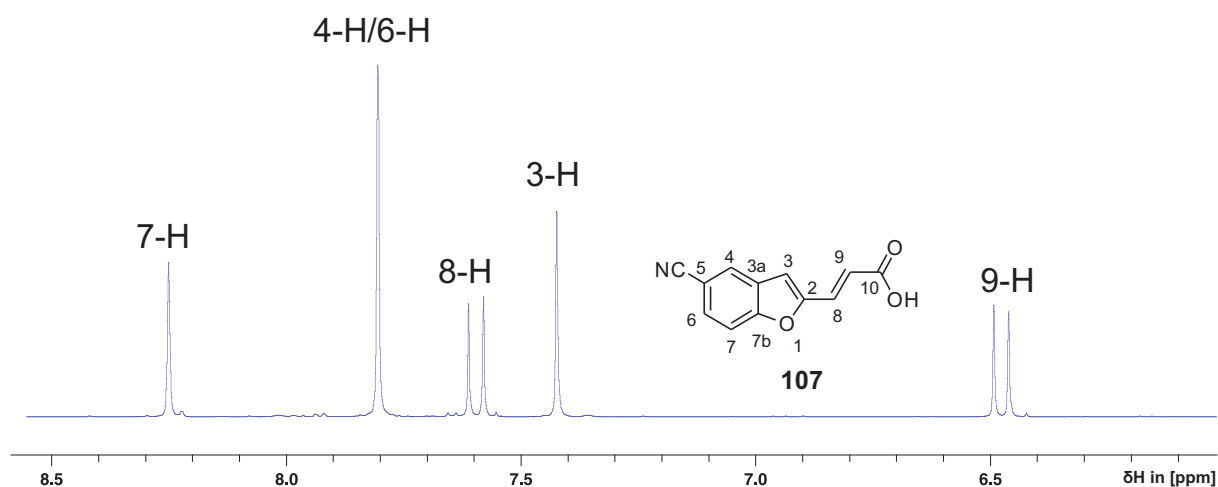
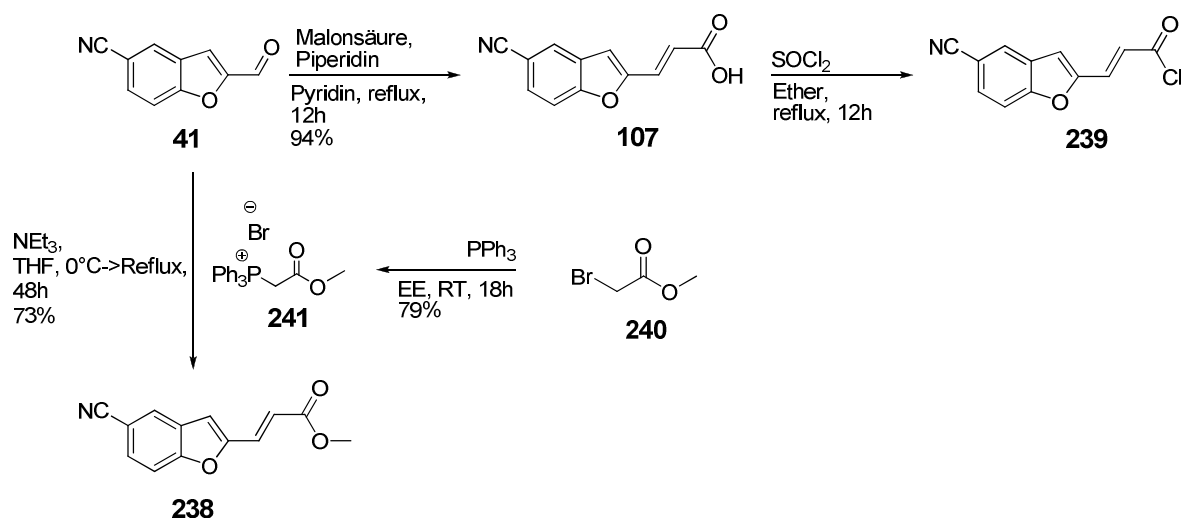


Abbildung 3.6: Ausschnitt aus dem ¹H-NMR Spektrum der Säure **107**.

Für die anschließende Umfunktionalisierung zum entsprechenden Säurechlorid **239** wird die Säure **107** in absolutiertem Diethylether suspendiert, mit Thionylchlorid^[126] versetzt und für 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt (Schema 3.58).^[127] Das Säurechlorid **239** wird ohne weitere Aufreinigung weiter eingesetzt. Eine weitere Option besteht in der Überführung des Aldehyds **41** in den Ester **238**. Dafür wird zunächst das Methylbromacetat **240** mit Triphenylphosphan zum Phosphoniumsalz **241** in 79%iger Ausbeute (Lit.^[96]: 97%) umgesetzt. Die anschließende Wittig-Reaktion unter Verwendung von NEt₃ in THF liefert den Ester **238** mit 73% Ausbeute.



Schema 3.58: Knoevenagel Reaktion zur Carbonsäure **107** und anschließende Überführung in das Säurechlorid **239**, sowie Wittig-Reaktion zum Ester **238**.

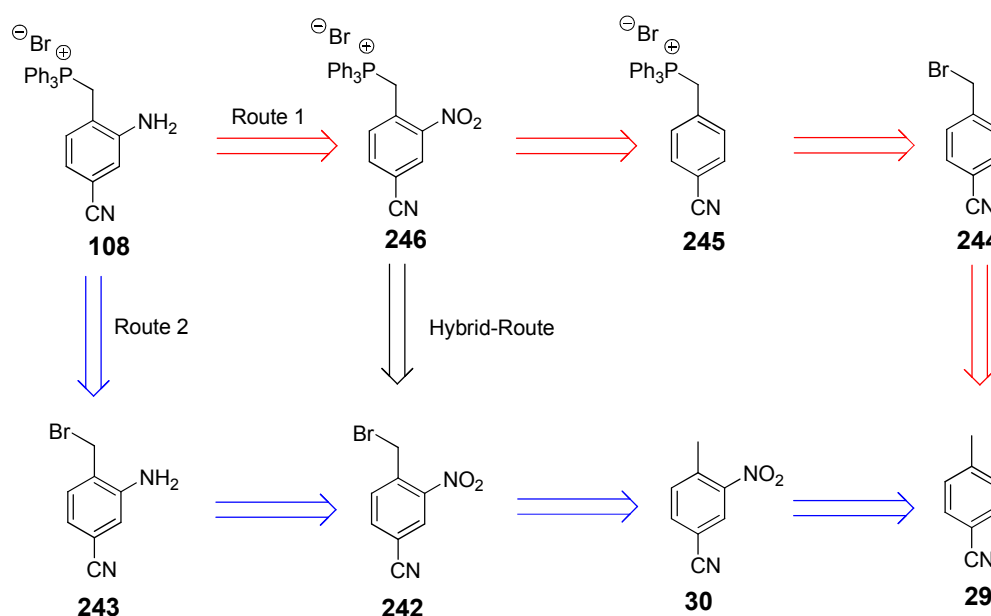
3.8.3 Retrosynthese zum Anilin-Derivat **108**

Die Retrosynthese des literaturunbekannten Anilin-Derivats **108** basiert auf drei unterschiedlichen Ansätzen (Schema 3.59). Zwei davon sind unabhängig voneinander durchführbar und der dritte stellt eine Art Hybrid dar. Notwendig erschien dieser Ansatz, aufgrund der Unsicherheit die eine Reduktion der Nitrofunktion der Verbindung **246** in Gegenwart einer Cyanid-Funktion sowie eines benzylichen Phosphoniumsalzes mit sich bringt.

Über die rot gezeichnete Retrosynthese (Route 1) soll Verbindung **108** ausgehend vom 4-Cyano-2-nitrobenzyltriphenylphosphoniumbromid **246** über Reduktion erhalten werden. Verbindung **246** soll auf das 4-Cyano-benzyltriphenylphosphoniumbromid **245** durch Nitrierung zurückgeführt werden. Die Einführung des Phosphoniumsalzes soll auf Stufe des *p*-Cyanobenzyl-bromids **244** erfolgen. Letzteres soll auf *p*-Cyanotoluol **29** zurückgeführt werden.

Die blau skizzierte (Route 2) alternative Retrosynthese umfasst, genau wie die zwei anderen Routen, vier Syntheseschritte. Die Herstellung des Phosphoniumsalzes **108** soll ausgehend von dem korrespondierenden Benzylbromid-Derivat **243** über eine nukleophile Substitution mit Triphenylphosphan erfolgen. Die Verbindung **243** ist auf die entsprechende Nitroverbindung **242** durch Reduktion zurückzuführen. Die abschließende Sequenz sieht eine radikalische Bromierung der bereits bekannten Verbindung **30** vor, welche wiederum durch einfache Nitrierung zu der Ausgangssubstanz *p*-Cyanotoluol **29** führt.

Die dritte und somit letzte retrosynthetische Analyse stellt eine Kombination aus den beiden vorgestellten Wegen dar und wird deshalb nicht mehr explizit aufgeschlüsselt. Die Sequenz beinhaltet die Folge aus Reduktion (**108**->**246**), nucleophiler Substitution (**246**->**242**), radikalischer Bromierung (**242**->**30**) und Nitrierung (**30**->**29**).

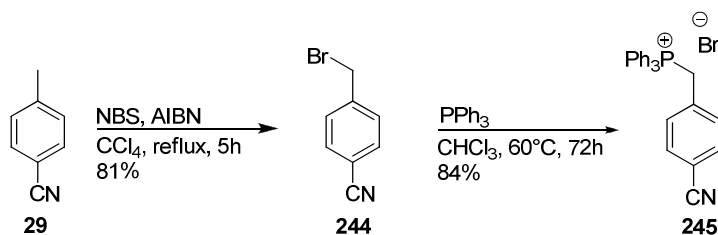


Schema 3.59: Retrosynthese des Anilin-Derivats **108**.

3.8.4 Synthese des 4-Cyano-2-aminobenzyltriphenylphosphoniumbromids **108**

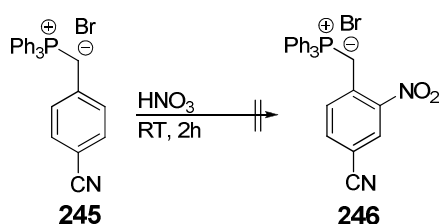
In Anlehnung an eine Vorschrift nach *Le Corre et al.*^[128] wird die Methylgruppe des Aromaten **29** mit NBS und AIBN in Tetrachlorkohlenstoff monobromiert (Schema 3.60). Die Verbindung **244** kann mit einer Ausbeute von 81% isoliert werden.

Die anschließende Bildung des Phosphoniumsalzes **245** kann mit Triphenylphosphan in Chloroform mit einer Ausbeute von 84% (Lit.^[129]: 90%) erreicht werden^[130].



Schema 3.60: Synthese des Phosphoniumsalzes **245**.

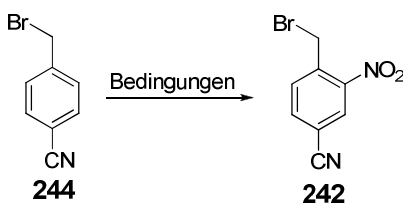
Bei der anschließenden Nitrierung der Verbindung **245** in rauchender Salpetersäure kann kein Produkt **246** isoliert werden (Schema 3.61).



Schema 3.61: Versuchte Nitrierung des Phosphoniumsalzes **245**.

Um ein frühes Scheitern der Route zu verhindern, wird untersucht, ob die Einführung der Nitrofunktionalität auf einer früheren Synthesestufe möglich ist. Hierfür wird die Nitrierung des *p*-Cyanobenzylbromids **244** untersucht (Tabelle 3.23).

Tabelle 3.23: Versuchte Nitrierung des Benzylbromids **244**.



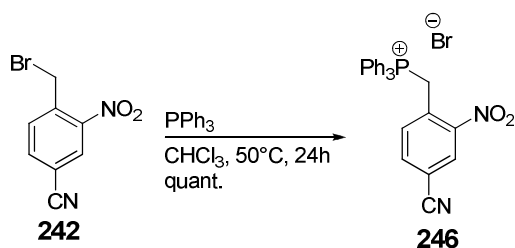
#	Bedingungen	Ausbeute [%]
1	HNO ₃ , RT, 2h ^[131]	–[a]
2	KNO ₃ /H ₂ SO ₄ , 0°C, 2.5h ^[132]	41
3	HNO ₃ , H ₂ SO ₄ , 0°C, 2.5h ^[133]	–[a]

[a] = Aufgrund eines ausgeprägten Nebenproduktspektrums nicht bestimmt.

Drei verschiedene Nitrierungsmethoden werden erprobt, wobei das System aus Kaliumnitrat und Schwefelsäure (Eintrag 2) das gewünschte Produkt **242** in 41%iger Ausbeute liefert (Tabelle 3.23). Zwar wird auch bei Verwendung von rauchender Salpetersäure (Eintrag 1) bzw. Nitriersäure (Eintrag 3) ¹H-NMR spektroskopisch eine Produktbildung nachgewiesen,

allerdings auch eine ausgeprägte Nebenproduktbildung. Aufgrund dieses Befundes wird auf eine Aufreinigung verzichtet.

Angelehnt an einem Protokoll nach *Ardakani et al.*^[130] wird durch eine S_N Reaktion mit Triphenylphosphan in Chloroform das Phosphoniumsalz **246** gebildet. Die Umsetzung verläuft in quantitativer Ausbeute (Schema 3.62).



Schema 3.62: Herstellung des Phosphoniumsalzes **246**.

Die Bildung der Verbindung **246** ist leicht über 1H -NMR Spektroskopie nachweisbar, da die benzyliischen Protonen (1-H) nach Einführung des Triphenylphosphins eine 2J -Kopplung von 15.5 Hz zum Phosphor aufweisen (Abbildung 3.7).

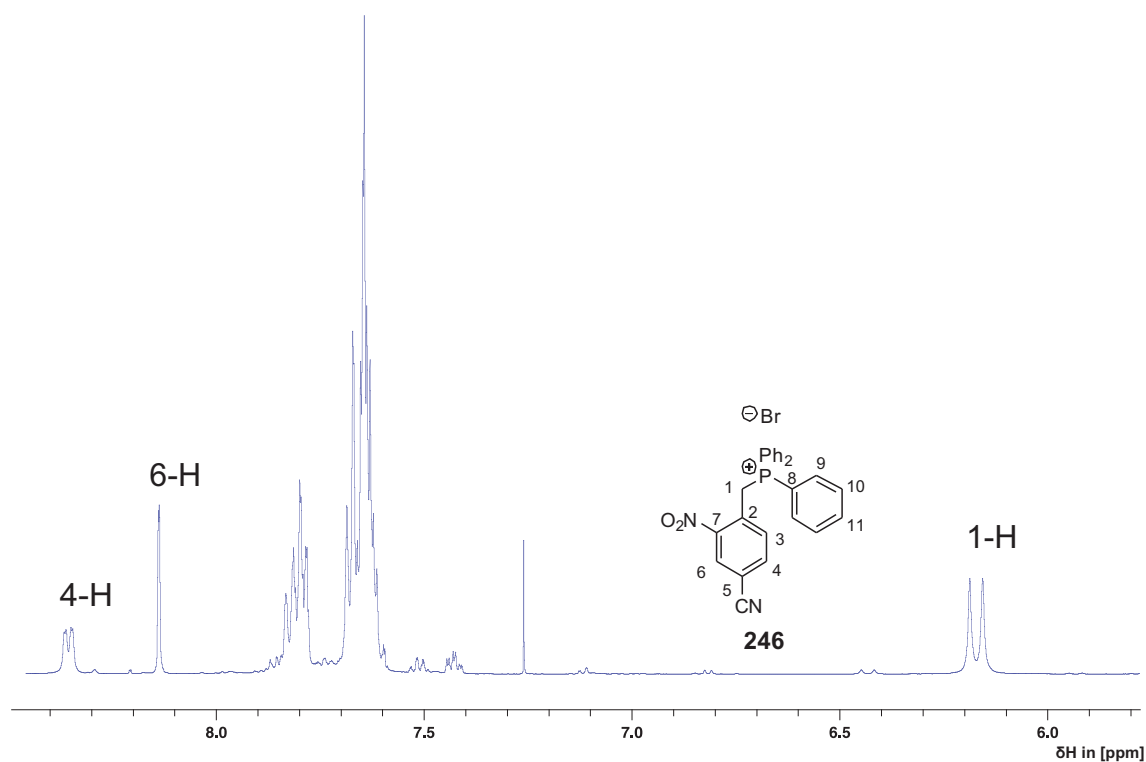


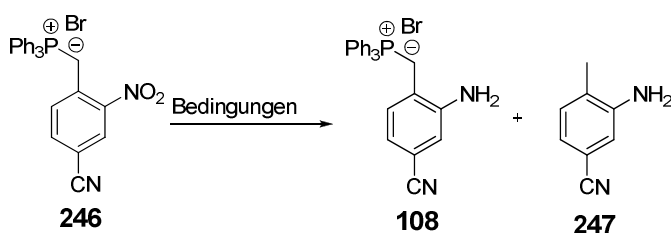
Abbildung 3.7: Ausschnitt aus dem 1H -NMR Spektrum von Cyano-2-nitrobenzyltriphenylphosphoniumbromid **246**.

Der Abschluss der Reaktionssequenz sieht die Reduktion der Nitrofunktion der Verbindung **246** zum Anilin-Derivat **108** vor. Aufgrund der zusätzlich vorhandenen funktionellen Gruppen wird ein Reduktionsmittel benötigt, welches weder die Nitrilfunktion noch die benzyliche Position in Mitleidenschaft zieht. Aufgrund der Ähnlichkeit einiger Bausteine ist eine solche Problematik bekannt und wurde mehrfach bearbeitet.

Die Einträge 1-3 der Tabelle 3.24 basieren auf bereits etablierten Syntheseprotokollen, welche in Bezug auf eine Verträglichkeit gegenüber der Nitrilfunktion validiert sind.^[18b, 53, 94, 134]

Deren Anwendung auf dieses neuartige Problem führt jedoch nicht zum gewünschten Produkt **108**. Die ¹H-, sowie ¹³C-NMR spektroskopische Untersuchung zeigt in allen Fällen neben der angestrebten Reduktion der Nitrofunktionalität auch eine Abspaltung des Triphenylphosphans. Lediglich die Durchführung mit Eisen-(II)-sulfat*Heptahydrat (Eintrag 2) wird säulenchromatographisch aufgetrennt und liefert mit einer Ausbeute von 47% die Verbindung 3-Cyano-6-methylanilin **247**.

Tabelle 3.24: Versuche zur Reduktion des Phosphoniumsalzes **246**.



#	Bedingungen	Ausbeute für 108 [%]	Ausbeute 247 [%]
1	SnCl ₂ *2H ₂ O, EtOH, Rückfluss, 2h ^[94]	0 ^a	-
2	FeSO ₄ *7H ₂ O, NH ₃ , Rückfluss, 4h ^[53]	0	47
3	Zn, HOAc, RT, üN ^[134]	0 ^a	-
4	Pd/C/H ₂ , CHCl ₃ /MeOH(4:1 v:v), RT, üN ^[135]	84	0

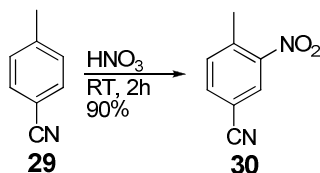
a: Nur ¹H-NMR-spektroskopisch untersucht.

Erst die Durchführung mit Palladium auf Kohle unter einer Wasserstoffatmosphäre^[135] (Eintrag 4) kann in 84%iger Ausbeute das freie Amin **108** generieren.

3.8.5 Durchführungen zur Route 2

Ausgehend vom identischen Edukt **29** wird die zweite Route untersucht. Nach einer modifizierten Vorschrift von *Kermack et al.*^[131] wird zu Beginn *p*-Toluolnitril **29** in *ortho*-Position zur Methylgruppe nitriert (Schema 3.63). Hierzu wird der Aromat **29** langsam bei Raumtemperatur in 100%ige, rauchende Salpetersäure eingetragen. Die Verbindung 4-Cyano-

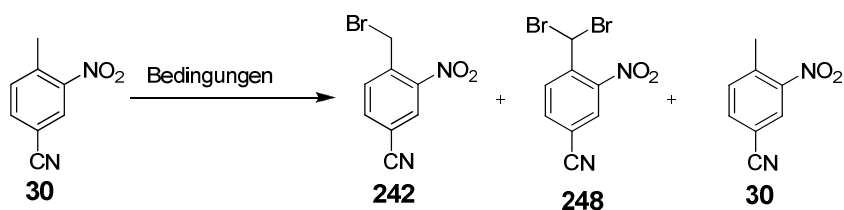
nitrotoluol **30** wird in 90%iger Ausbeute (Lit.^[131]: 85%) erhalten. Aufgrund der kostengünstigen Verfügbarkeit wird **30** im Weiteren ausschließlich von kommerziellen Anbietern erworben.



Schema 3.63: Nitrierung des Aromaten **29**.

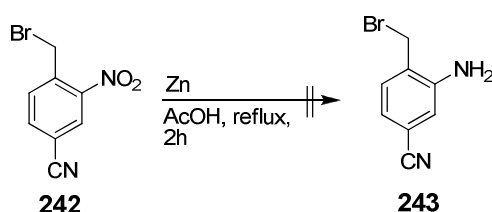
Die weiterführende radikalische Bromierung gelingt unter Verwendung von NBS und AIBN in Tetrachlorkohlenstoff in 49%iger Ausbeute (Tabelle 3.25; Eintrag 1). Begleitet wird die Reaktion jedoch von einer zum Teil signifikanten Nebenproduktbildung in Form des geminalen Dibromids **248** (Einträge 1-3). Bei Einsatz von zwei Äquivalenten NBS wird das Dibromid **248** in 52%iger Ausbeute gebildet (Eintrag 2), sodass im Zuge weiterer Umsetzungen nur noch mit einem stöchiometrischen Einsatz von NBS gearbeitet wird. Die Verwendung von BPO als Radikalstarter^[136] (Eintrag 3) führt zu keiner Verbesserung der Ausbeute an Verbindung **242**, sondern liefert ein 1:1:1 Gemisch an Edukt: Produkt: Nebenprodukt. Ein alternatives Bromierungsprotokoll verwendet ein System aus Natriumbromat und Natriumhydrogensulfid in einem Lösungsmittelgemisch aus Ethylacetat/Wasser (Eintrag 4) oder Acetonitril/Wasser^[137]. In beiden Fällen konnte nur Edukt reisoliert werden.

Tabelle 3.25: Versuche zur selektiven Monobromierung von **30**.



#	Bedingungen	Ausbeute 242 [%]	Ausbeute 248 [%]	Reisoliert 30 [%]
1	NBS (1*0.5 Äq.+ 2*0.25 Äq.), AIBN, CCl ₄ , Rückfluss, 22h ^[136]	49	10	22
2	NBS (2*1 Äq.), AIBN, CCl ₄ , Rückfluss, 22h	32	52	-
3	NBS, BPO, CCl ₄ , Rückfluss, 20h ^[136]	25	21	23
4	NaBrO ₃ , NaHSO ₃ , EE/H ₂ O (4:3 v:v), RT, 4h ^[137]	-	-	quant.
5	NaBrO ₃ , NaHSO ₃ , MeCN/H ₂ O (3:4 v:v), RT, 4h ^[137]	-	-	quant.

Die Reduktion der Nitroverbindung **242** zum Amin **243** unter Clemmensen-Bedingungen kann mit dem verwendeten Protokoll nach *Dann et al.*^[18B] nicht erfolgreich abgeschlossen werden (Schema 3.64). Eine Reduktion der Nitrofunktionalität kann zwar nachgewiesen werden, allerdings wird unter den verwendeten Bedingungen auch eine Dehalogenierung induziert, welche über ¹H-NMR Spektroskopie nachgewiesen werden konnte. Dieser Befund führt zur Einstellung dieser Route, auf weitere Erprobungen wird verzichtet.

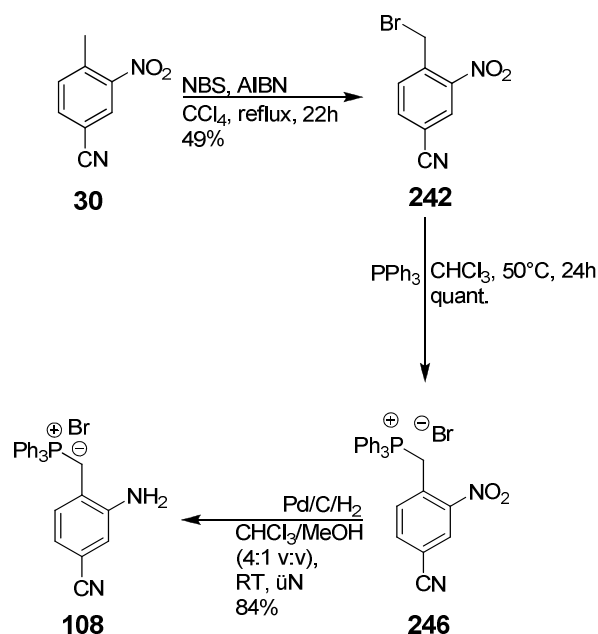


Schema 3.64: Versuchte Reduktion zum Anilin-Derivat **243**.

3.8.6 Entstehung der „Hybrid“-Route

Die Durchführung der ersten vorgestellten Synthese führt nach einer Modifikation zum gewünschten Produkt **108**. Allerdings verläuft die Nitrierung zum 4-Cyano-2-nitrobenzylbromid **242** mit lediglich 41% Ausbeute (Tabelle 3.23). Massivere Probleme limitieren auch den Gang entlang Route 2. Aufgrund fehlender Selektivität im Verlauf der Reduktion zum 4-Cyano-2-aminobenzylbromid **243** (Schema 3.64), erfolgt keine Darstellung des Produktes **108**. Trotz aller hier aufgelisteten Nachteile lohnt es dennoch, sich auch die Vorteile beider Routen zu vergegenwärtigen.

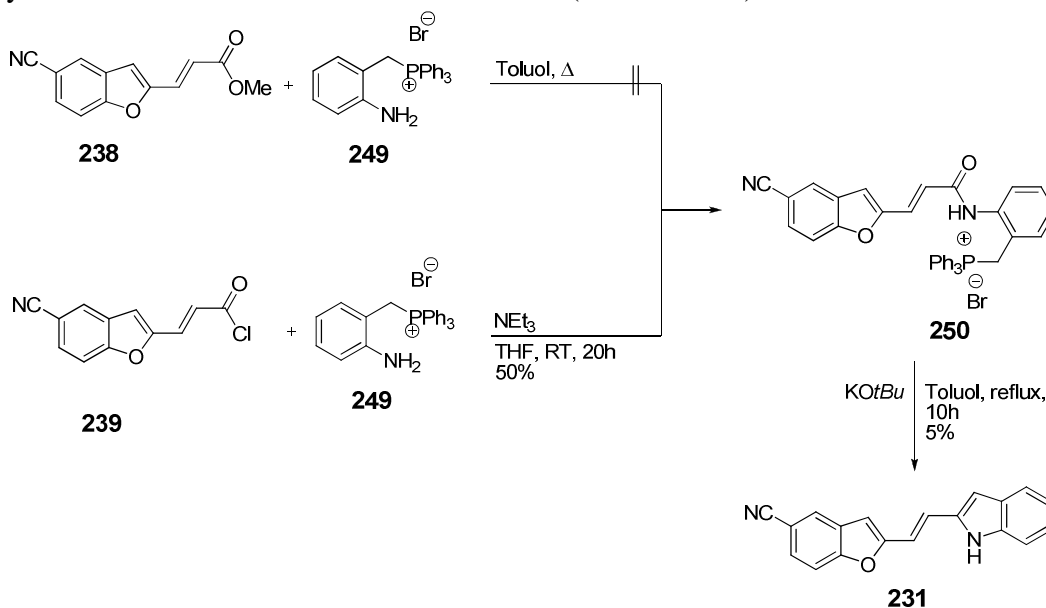
Die Nitrierung (aufgrund der kommerziellen Verfügbarkeit nicht notwendig) sowie die radikalische Bromierung zum Auftakt der Route 2 (Kapitel 3.8.5, S. 119) sind ein etablierter Weg zum 4-Cyano-2-nitrobenzylbromid **242**. An diesem Punkt ist es natürlich möglich die Vorteile der ersten Route zu nutzen und in eine neue Synthese zu involvieren. Das bedeutet konkret, dass die Sequenz aus nukleophiler Substitution und Reduktion den erfolgreichen Abschluss der Syntheseroute bilden werden (Schema 3.65). Somit wird die literaturunbekannte Verbindung **108** über drei Synthesestufen mit einer Gesamtausbeute von 41% hergestellt.



Schema 3.65: Erfolgreiche „Hybrid“-Route.

3.8.7 Amid-Wittig-Reaktion

Um die generelle Durchführbarkeit der Amid-Bildung und die anschließende Amid-Wittig-Reaktion zu erproben, wird zunächst auf das kommerziell erhältliche Amin **249** zurückgegriffen. Dabei wird zu Beginn untersucht, ob eine Amidbildung aus dem Ester **238** und **249** durch gemeinsames Erhitzen in Toluol induzierbar ist. Auch nach 24 Stunden ist dabei kein Reaktionsfortschritt zu beobachten. Deshalb wird die Umsetzung zwischen dem frisch hergestellten Säurechlorid **239** mit dem Amin **249** erprobt. In Anwesenheit von Triethylamin werden 50% des Amids **250** isoliert (Schema 3.66).^[123, 128a]



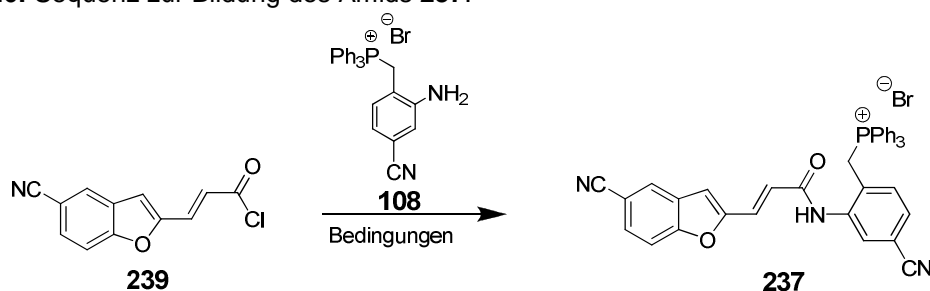
Schema 3.66: Überführung in das Säureamid **250** und anschließende Zyklisierung.

Gemäß eines Protokolls nach *Le Corre et al./Eitel et al.*^[123, 128A] wird durch Zugabe von Kalium-*tert*-butanolat der Schlüsselschritt induziert (Schema 3.66). Nach flash-säulenchromatographischer Aufreinigung werden nur 5% des Produktes **231** isoliert.

Da die Amid-Bildung mit dem kommerziell erhältlichen Amin **249** aus Schema 3.66 erfolgreich durchgeführt werden kann, wenn auch mit einer sehr niedrigen Ausbeute im Zyklisierungsschritt, bietet es sich an die Durchführung auf das literaturunbekannte Anilinderivat **108** zu übertragen (Tabelle 3.26; Eintrag 1).

Eine Produktbildung ist dabei nicht zu beobachten. Vermutlich ist dies auf die schlechte Löslichkeit desamins **108** in THF zurückzuführen. Demnach erfolgt auch die Zugabe der Carbonylkomponente zum Amin und nicht umgekehrt. Die Variation des Lösungsmittelsystems zu DMF auf Seiten des Säurechlorids **239** sowie einem Gemisch aus DCM/Pyridin (Eintrag 2) bzw. DMF/Pyridin (Eintrag 3) für das Amin **108** führen ebenfalls nach 24 Stunden bei Raumtemperatur zu keiner Produktbildung. Erst nach einer Laufzeit von 5 Tagen (Eintrag 4) können 16% Produkt **237** erhalten werden. In 50°C warmen Pyridin lösen sich beide Edukte. Die Zugabereihenfolge kann nun verändert bzw. angepasst werden. Im Anschluss wird für 5 Tage bei 50°C gerührt und Verbindung **237** wird in 50%iger Ausbeute isoliert. Eine weitere Verbesserung der Ausbeute auf 58% gelingt, wenn sowohl das Säurechlorid als auch das Amin in DCM gelöst und zusammen mit Pyridin für 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt werden.

Tabelle 3.26: Sequenz zur Bildung des Amids **237**.



#	Bedingungen	Produkt [%]
1	Säurechlorid in THF suspendieren, NEt ₃ (1,1 Äq.) und Amin, RT, 16h	0
2	Säurechlorid gelöst in DMF zu Amin suspendiert in DCM/Pyridin geben, RT, 24h	0
3	Säurechlorid gelöst in DMF zu Amin suspendiert in DMF/Pyridin geben. RT, 24h	0
4	Säurechlorid gelöst in DMF zu Amin suspendiert in DMF/Pyridin geben. RT, 5d	16
5	Säurechlorid gelöst in Pyridin, Amin gelöst in Pyridin 50°C zu Säurechlorid geben. 50°C, 5d	50
6	Säurechlorid und Amin in DCM lösen, Säure zu Amin geben, Rückfluss, 48h	58

Die Bildung des Säure-Amids **237** kann ebenfalls sehr gut über ^1H -NMR-Spektroskopie bestätigt werden (Abbildung 3.8). Zwei Kopplungen sind dabei sehr charakteristisch. Einerseits die *trans*- 3J -Kopplung (15.5 Hz) zwischen den Protonen H-8 und H-9, andererseits die 2J -Kopplung (15.5 Hz) zwischen den benzyliischen Protonen H-17 und dem Phosphoratom. Zusätzlich bestätigt das stark Tieffeld verschobene Amid-Proton ($\delta_{\text{N-H}} \approx 11$ ppm) eine erfolgreiche Verknüpfung beider Komponenten.

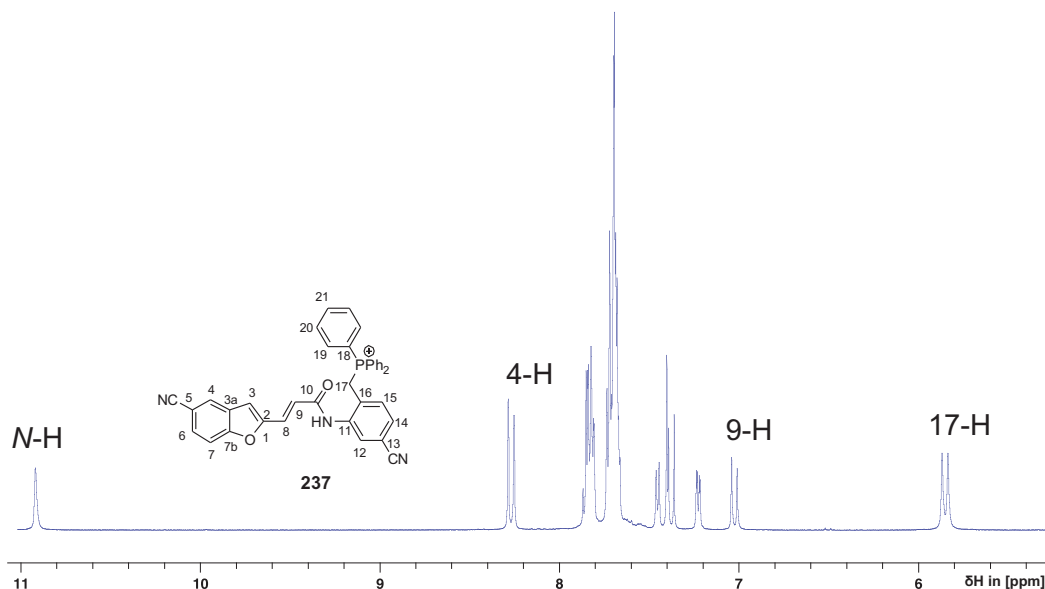
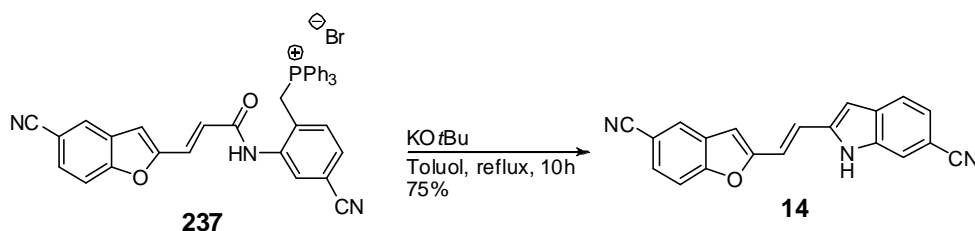


Abbildung 3.8: Ausschnitt aus dem ^1H -NMR Spektrum (*E*)-(4-Cyano-2-(3-(5-cyanobenzofuran-2-yl)acrylamido)benzyl)triphenylphosphoniumbromid **237**.

In Orientierung an das Literaturprotokoll nach *Pindur/Eitel*^[123] wird das Amid **237** zunächst in Toluol suspendiert. Um letzte Reste eventuell vorhandenen Wassers zu entfernen wird $\frac{1}{4}$ des Toluols abdestilliert. Erst im Anschluss wird die Zyklisierung durch Zugabe von Kalium-*tert*-butanolat induziert. Nach Flash-Säulenchromatographie wird die Verbindung **14** in 75%iger Ausbeute erhalten (Schema 3.67). Der zuverlässige Verlauf dieser Synthese ist bis zu Quantitäten von 1 Gramm des Bis-Cyanids **14** erfolgreich durchgeführt worden. Auch ein weiteres „up-scaling“ scheint hierbei möglich.



Schema 3.67: Amid-Wittig-Reaktion zu **14**.

Durch die Kombination eines ^{13}C , ^1H -HSQC (nicht gezeigt) und ^{13}C , ^1H -HMBC-Experiments (Abbildung 3.9) können alle Signale der Kohlenstoffatome und Protonen der Verbindung **14**

zugeordnet werden. Besonders erwähnenswert ist dabei die Identifizierung der Protonen 8-H, 9-H, 3-H und 11-H ($\delta_{8\text{-H}} = \delta_{9\text{-H}} = 7.320$, $\delta_{3\text{-H}} = 7.122$, $\delta_{11\text{-H}} = 6.876$ ppm) sowie der Kohlenstoffatome 10-C und 11-C ($\delta_{10\text{-C}} = 139.40$, $\delta_{11\text{-C}} = 104.69$ ppm). Das Kohlenstoffatom 9-C kann über die HMBC-Kreuzpeaks 9-C/8-H sowie 9-C/11-H zugeordnet werden ($\delta_{9\text{-C}} = 121.39$ ppm). Das Kohlenstoffatom 8-C hingegen zeigt nur die Korrelation 8-C/9-H ($\delta_{8\text{-C}} = 116.64$ ppm).

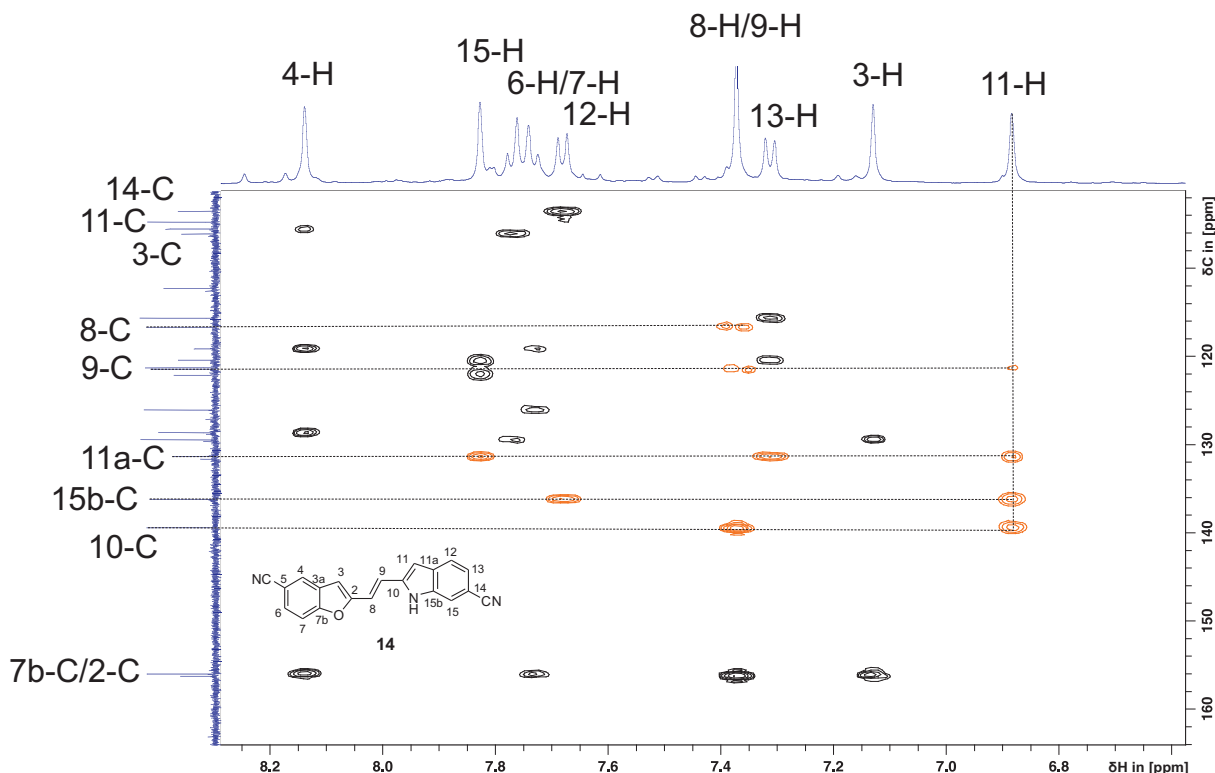


Abbildung 3.9: Ausschnitt aus dem ^{13}C , ^1H -HMBC-NMR-Spektrum vom Biscyanid **14**.

Der Vergleich der chemischen Verschiebungen der Kupplungsprodukte **14** und **120** mit den Literaturdaten^[21] kann zur eindeutigen Identifizierung der Konnektivität verwendet werden (Tabelle 3.27).

Tabelle 3.27: Vergleich der NMR-Verschiebungen (ppm).

	120	14	14^[a]
10-C	113.57	139.40	140.30
11-C	131.83	104.69	105.6
11-H	8.122	6.876	6.89

12-H	8.186	7.673	7.68
8-H	7.230	7.372	7.37
8-C	111.92	116.64	117.5
9-H	7.588	7.372	7.37
9-C	124.89	121.39	122.3

[a]: Literatur^[21]

Besonders geeignet erweisen sich hierfür die ^{13}C -NMR-Verschiebungen der Kohlenstoffe 10-C und 11-C. Das Kohlenstoffatom 10-C von **120** zeigt ein Signal bei einer Verschiebung von $\delta = 113.57$ ppm, **14** hingegen weist ein Signal bei $\delta = 140.3$ ppm auf, was einer Tieffeld-Verschiebung von $\Delta\delta \approx 27$ ppm entspricht. Ähnlich ausgeprägt zeigt sich die Diskrepanz für 11-C. Während **14** ein Signal bei einer Verschiebung von $\delta = 105.6$ ppm zeigt, resultiert bei **120** eine deutliche Tieffeld-Verschiebung nach $\delta = 131.83$ ppm. Fast ähnliche Verschiebungen im Bereich von 121-125 ppm werden für das 9-C ermittelt, wird allerdings 8-C betrachtet, so zeigt das in der 3-Position verknüpfte Kupplungsprodukt **120** im Vergleich eine leichte Hochfeld-Verschiebung um $\Delta\delta \approx 5$ ppm. Auch die Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum weisen offensichtliche Unterschiede auf. Das Proton 11-H von **120** erfährt, im Vergleich, eine bemerkenswerte Tieffeld-Verschiebung von $\Delta\delta \approx 1.2$ ppm nach $\delta_{11\text{-H}} = 8.122$ ppm. Ebenfalls auffällig, aber nicht so extrem, zeigt sich dieser Trend für das Proton 12-H. Hier weist 12-H für **120** eine Tieffeld-Verschiebung um 0.5 ppm auf. Auffällig ist zudem, dass die Doppelbindungsprotonen 8-H und 9-H in **14** als isochron beschrieben werden^[21], was für das Bis-Cyanid aus der Amid-Wittig-Sequenz bestätigt werden konnte, nicht aber für **120**.

Zusätzliche Informationen bezüglich des Verknüpfungsmusters können durch den Vergleich der ^1H , ^{15}N -HMBC-NMR-Spektren erhalten werden (Abbildung 3.10). Während für das Bis-Cyanid **14** (links) zwei Korrelationen erhalten werden, jeweils eine 3J -Kopplung zu den Protonen 11-H sowie 9-H, zeigt **120** (rechts) nur eine Korrelation. Dabei handelt es sich um eine 2J -Kopplung zu Proton 11-H. Das Fehlen der 4J -Kopplung (welche sehr kleine Kopplungskonstanten aufweisen) zu Proton 9-H ist ein weiteres Indiz für die Richtigkeit der Strukturannahmen.

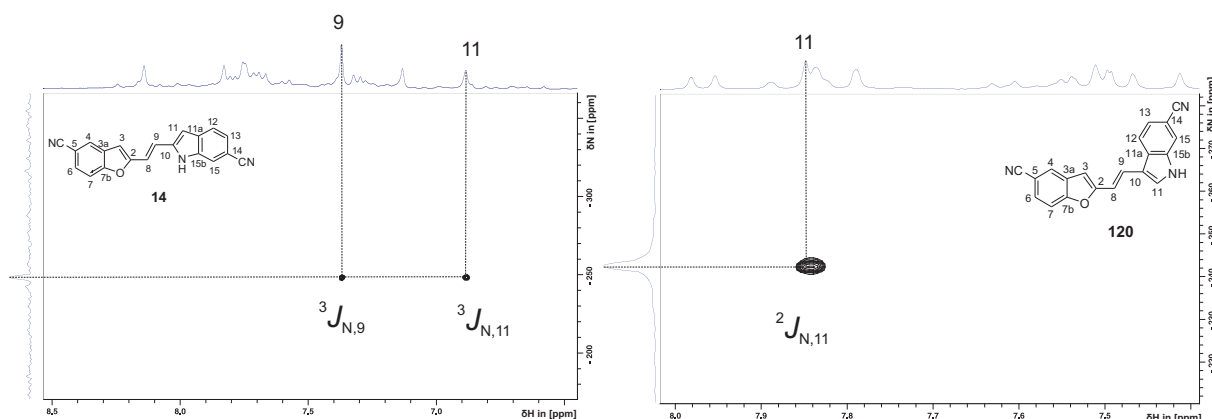


Abbildung 3.10: Gegenüberstellung der ^1H , ^{15}N -HMBC-NMR-Spektren von **14** und **120**.

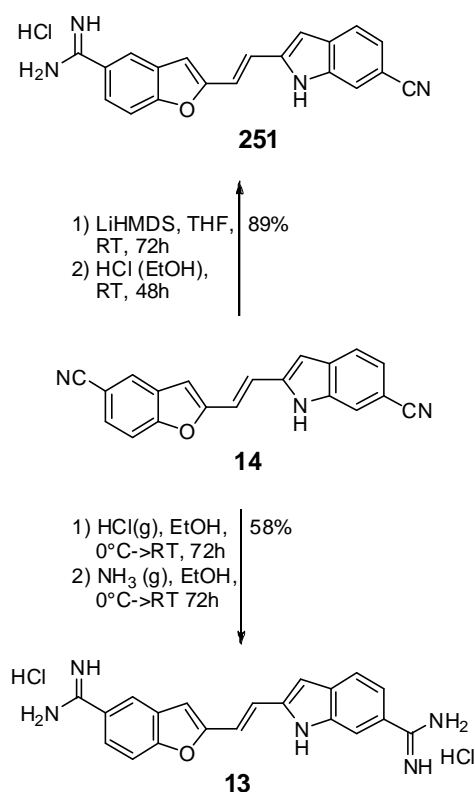
Der Vergleich der Verschiebungen des Produktes aus der Amid-Wittig-Zyklisierung mit den entsprechenden Literaturdaten für **14** bestätigt eine hervorragende Übereinstimmung im $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum. Für die ^1H -NMR-Verschiebungen werden identische Werte erhalten, im ^{13}C -NMR beträgt die Abweichung in jedem Fall $\Delta\delta \leq 1$ ppm. Im Verbund mit identischen IR-Banden (Tabelle 3.28) ist die Annahme eines erfolgreichen Zugangs zu **14** über die Amid-Wittig-Sequenz als bewiesen zu erachten.

Tabelle 3.28: Vergleich der IR-Banden (cm^{-1}).

14	14 ^[a]
3334.2	3337
2214.4	2214
1611.2	1612
1461.9	1460
1265.9	1265
810.6	812
[a]: Literatur ^[21]	

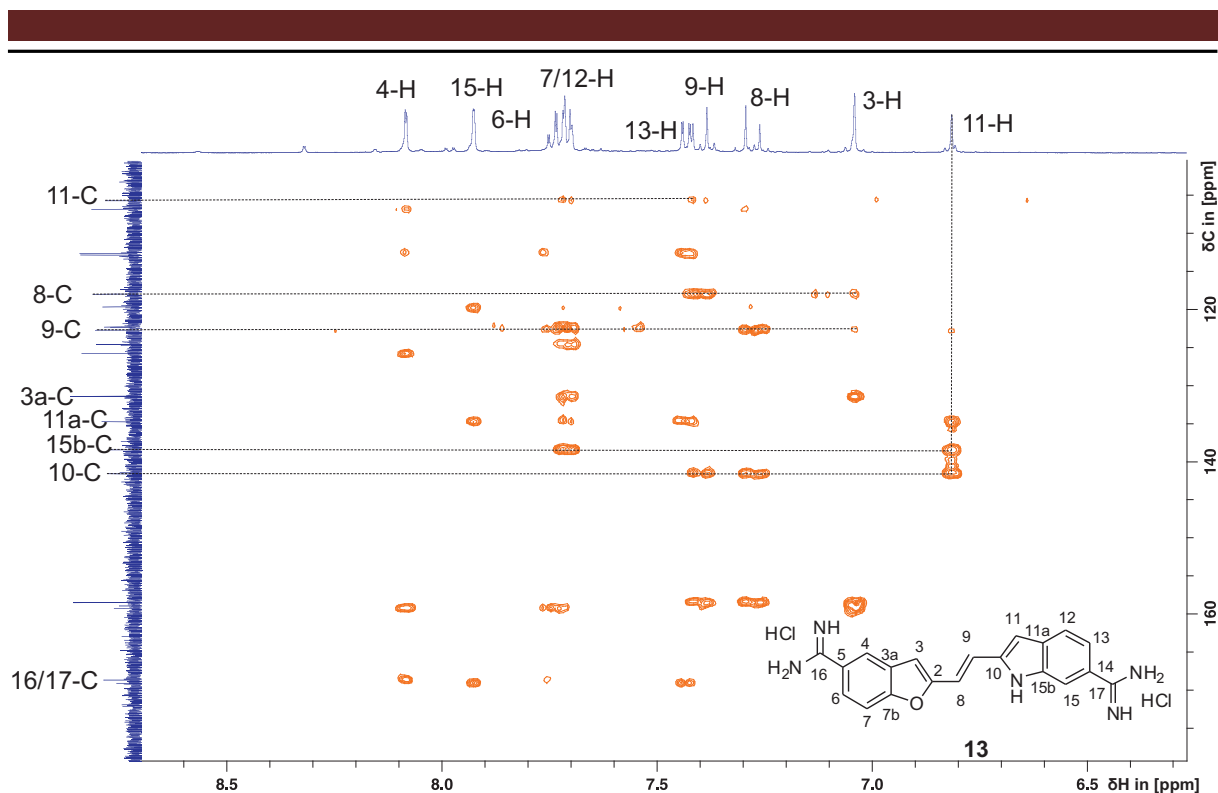
Alternativ zur Komplettierung der Sequenz nach Lazo^[21] wird Verbindung **14** zunächst in THF suspendiert und anschließend mit LiHMDS versetzt (Schema 3.68)^[138]. Nach 72 stündigem Rühren wird ethanolische HCl zugegeben, um somit die Bildung des Bis-Hydrochlorid-Amidins **13** abzuschließen. Als Produkt wird Verbindung **251** identifiziert, bei der nur eine Cyanid-Funktion (auf Seite des Benzofuranteils) zum Amidin umgesetzt wurde. Auch eine nochmalige Anwendung dieses Protokolls mit dem zuvor isolierten Rohprodukt zeigt keine Weiterreaktion zu **13**. Deshalb wird in Anlehnung an Lazo die Bildung der Amidyl-Funktionen unter Standardbedingungen einer Pinner-Reaktion durchgeführt. Dafür wird **14** in Ethanol gelöst, auf 0°C gekühlt und für 30 Minuten HCl (g) durchgeleitet. Nach 72 Stunden Rühren bei RT wird bis zur Trockne eingengt, wieder in Ethanol aufgenommen und

mit NH_3 (g) versetzt. Die abschließende Fällung aus 2N HCl liefert mit 58% Ausbeute die Zielverbindung FB **13**.



Schema 3.68: Einführung der Amidin-Funktion.

Durch die Kombination eines ^{13}C , ^1H -HSQC (nicht gezeigt) und ^{13}C , ^1H -HMBC-Experiments (Abbildung 3.11) können alle Signale der Kohlenstoffatome und Protonen der Verbindung **13** zugeordnet werden. Ausgangspunkt für die Zuordnung des Benzofuranfragments ist das eindeutig identifizierbare Signal des Protons 3-H ($\delta_{3\text{-H}} = 7.031$ ppm), welches über die Analyse eines ^{13}C , ^1H -HSQC mit dem Kohlenstoffatom 3-C ($\delta_{3\text{-C}} = 106.80$ ppm) verknüpft werden konnte. Das weitere Zuordnen im ^{13}C , ^1H -HMBC-Experiment ermöglicht die Identifikation der Kohlenstoffatome 2-C, 7b-C und 4-C ($\delta_{2\text{-C}} = 158.48$, $\delta_{7\text{b-C}} = 159.19$, $\delta_{4\text{-C}} = 122.28$ ppm). Durch wechselseitiges Zuordnen im ^{13}C , ^1H -HSQC- sowie ^{13}C , ^1H -HMBC-Experiment können auch die restlichen Protonen und Kohlenstoffatome des Benzofuranteils bestimmt werden. Das Kohlenstoffatom 9-C kann über die HMBC-Kreuzpeaks 9-C/8-H sowie 9-C/11-H sowie 9-C/3-H zugeordnet werden ($\delta_{9\text{-C}} = 122.65$ ppm). Das Kohlenstoffatom 8-C hingegen zeigt die Korrelation 8-C/9-H und 8-C/3-H ($\delta_{8\text{-C}} = 117.91$ ppm). Die Zuordnung der Protonen 8-H und 9-H ($\delta_{8\text{-H}} = 7.267$, $\delta_{9\text{-H}} = 7.390$ ppm) ermöglicht die Identifizierung des Protons 11-H sowie des Kohlenstoffatoms 11-C ($\delta_{11\text{-H}} = 6.805$, $\delta_{11\text{-C}} = 105.64$ ppm). Über die Korrelationen zu 8-H, 9-H sowie 11-H kann eindeutig 10-C zugeordnet werden ($\delta_{10\text{-C}} = 141.57$ ppm) sowie die restlichen Signale des Indolteils.



	13	13 ^[a]		13	13 ^[a]
3-H	7.031	7.06	5-C	124.59	123.6
4-H	8.074	8.1	9-C	122.65	121.6
9-H	7.390	7.45	8-C	117.91	116.8
8-H	7.267	7.31	10-C	141.57	140.4
11-H	6.805	6.89	11-C	105.64	104.4
12-H	7.770	7.73	14-C	122.66	121.5
15-H	7.916	7.9	16-C	168.64	167.6
			17-C	169.02	168.0

[a]: Literatur^[21]

Abbildung 3.11: Ausschnitt aus dem ^{13}C , ^1H -HMBC-NMR-Spektrum von FB sowie Vergleich der Verschiebungen in MeOH-d_4 (ppm) von FB (Experiment) mit der Literatur.

Zur Verifizierung werden wiederum die erhaltenen $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren mit der Literatur^[21] abgeglichen (Abbildung 3.11). Die Verschiebungen im ^1H -NMR-Spektrum zeigen eine sehr gute Übereinstimmung, wobei die einzelnen Signale einer Abweichung von 0.03-0.06 ppm unterliegen (Abbildung 3.11). Fast identisch verhält es sich für die ^{13}C -NMR Spektren. Auch hier wird eine bemerkenswerte Übereinstimmung der Signale gefunden, wobei die Verschiebungen konstant einen Unterschied von 1.0-1.1 ppm aufweisen. Besonders auffällig sind die Verschiebungen für die Kohlenstoffe 16-C/17-C, welche Teil der neu geschaffenen Amidyl-Funktion sind, sowie der direkt verknüpften quartären Kohlenstoffe 5-C/14-C. Für Erstere kann der Literatur eine Tieffeld-Verschiebung bei $\delta_{16\text{-C}/17\text{-C}} \approx 169$ ppm entnommen werden, was hier bestätigt werden kann. Für Zweitere kann, ebenfalls in Analogie zur

Literatur, eine Verschiebung im Bereich 122-124 ppm nachgewiesen werden. Im Vergleich zum Biscyanid **13** erfahren die Kohlenstoffatome 5-C/14-C somit eine Tieffeld-Verschiebung von nahezu 20 ppm!

Zusätzlich zur NMR-Spektroskopie ermöglicht ein Vergleich der IR-spektroskopischen Information eine abschließenden Beurteilung bezüglich der Kongruenz beider Strukturen (Tabelle 3.29). Dabei zeigt Tabelle 3.29 eine perfekte Übereinstimmung der erhaltenen Daten mit der Literatur. Im Verbund mit der Passgenauigkeit der NMR-Spektren kann eine erfolgreiche Darstellung der Zielverbindung FB eindeutig bestätigt werden.

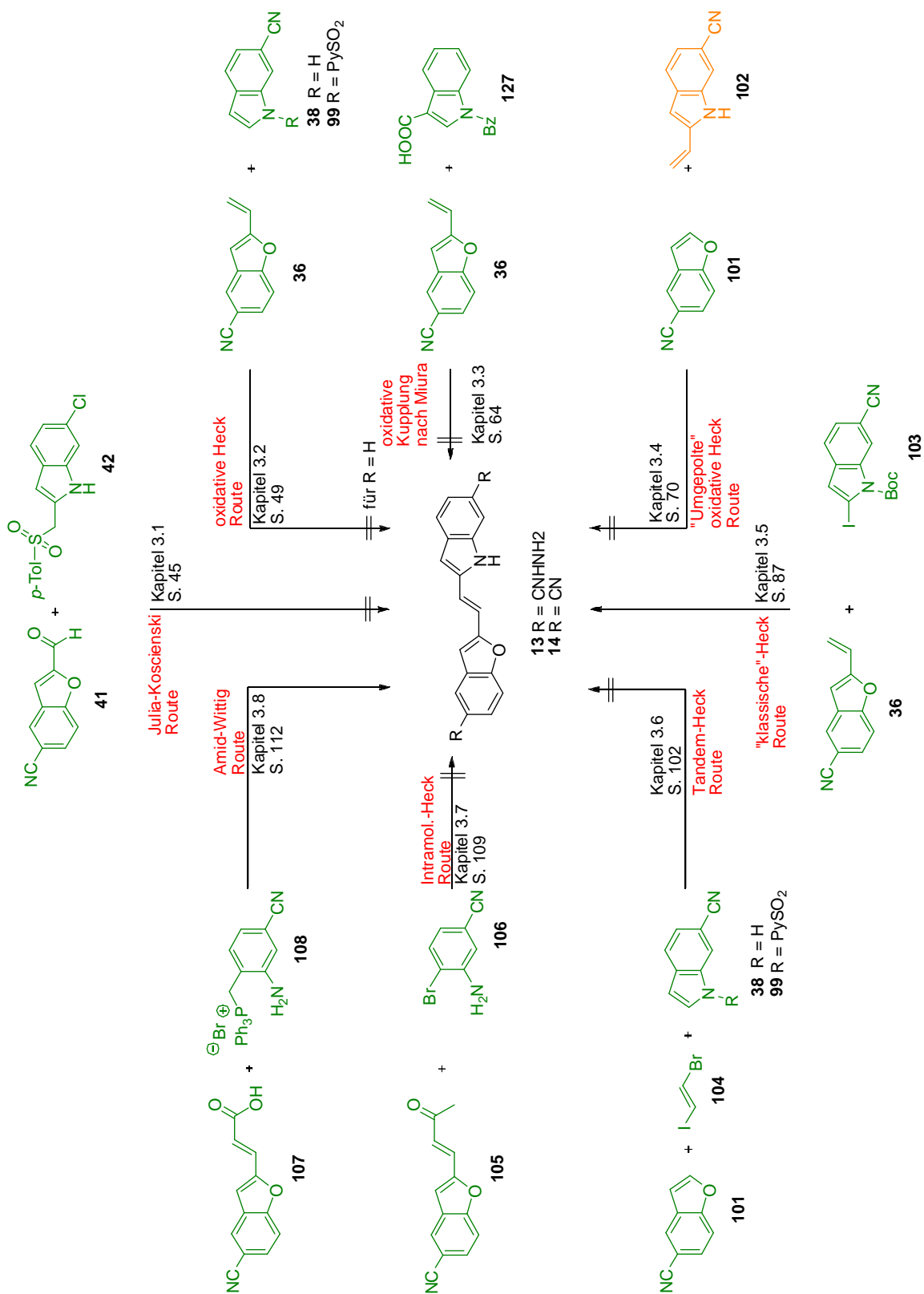
Tabelle 3.29: Vergleich der IR-Banden (cm^{-1}).

13	13^[a]
3132.0	3148
1670.0	1670
1532.2	1534
1458.0	1459
1270.5	1270
[a]: Literatur ^[21]	

Somit erfolgt die Darstellung von FB im Rahmen der Amid-Wittig-Route über 11 Stufen mit einer Gesamtausbeute von 5.4%. Im Vergleich zur *Dann*'schen Syntheseroute erfolgt eine Steigerung um den Faktor 3.6, bei Einsparung von vier Syntheseschritten.

4 Zusammenfassung und Ausblick

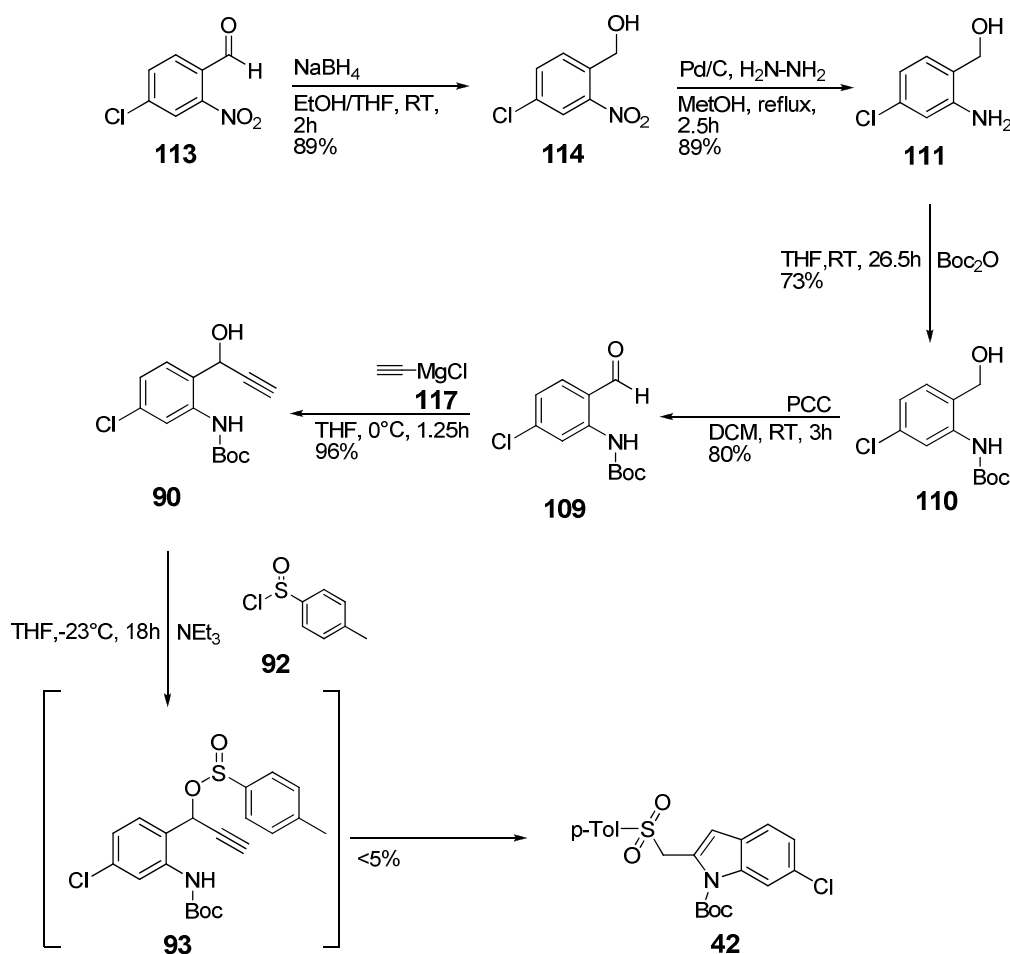
Bereits Anfang der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts konnte *Otto Dann* im Rahmen der Leukämieforschung die Verbindung Fast Blue präsentieren. Ihm gelang der Aufbau von **13** über 15 Stufen und mit einer Gesamtausbeute von 1.5% (76% pro Stufe). Die Entdeckung weiterer pharmakologisch relevanter Eigenschaften durch die Gruppe um *Lazo*^[21], wie die Protein-Kinase-Phosphatase Inhibierung, zeigt deutlich die Relevanz und Aktualität von Fast Blue. In der vorliegenden Arbeit wurde die Etablierung von verbesserten Zugangsmöglichkeiten zu dem biologisch aktiven Molekül Fast Blue entwickelt. Es wurden acht verschiedene Routen zur Synthese von FB entwickelt und bearbeitet. Die Auswahl erfolgte dabei im Hinblick auf Kürze, Effizienz, Variationsmöglichkeit im Substitutionsmuster sowie die Skalierbarkeit.



Schema 4.1: Übersicht aller bearbeiteten Syntheserouten im Rahmen dieser Arbeit.

Im Wesentlichen wurden folgende Ziele erreicht:

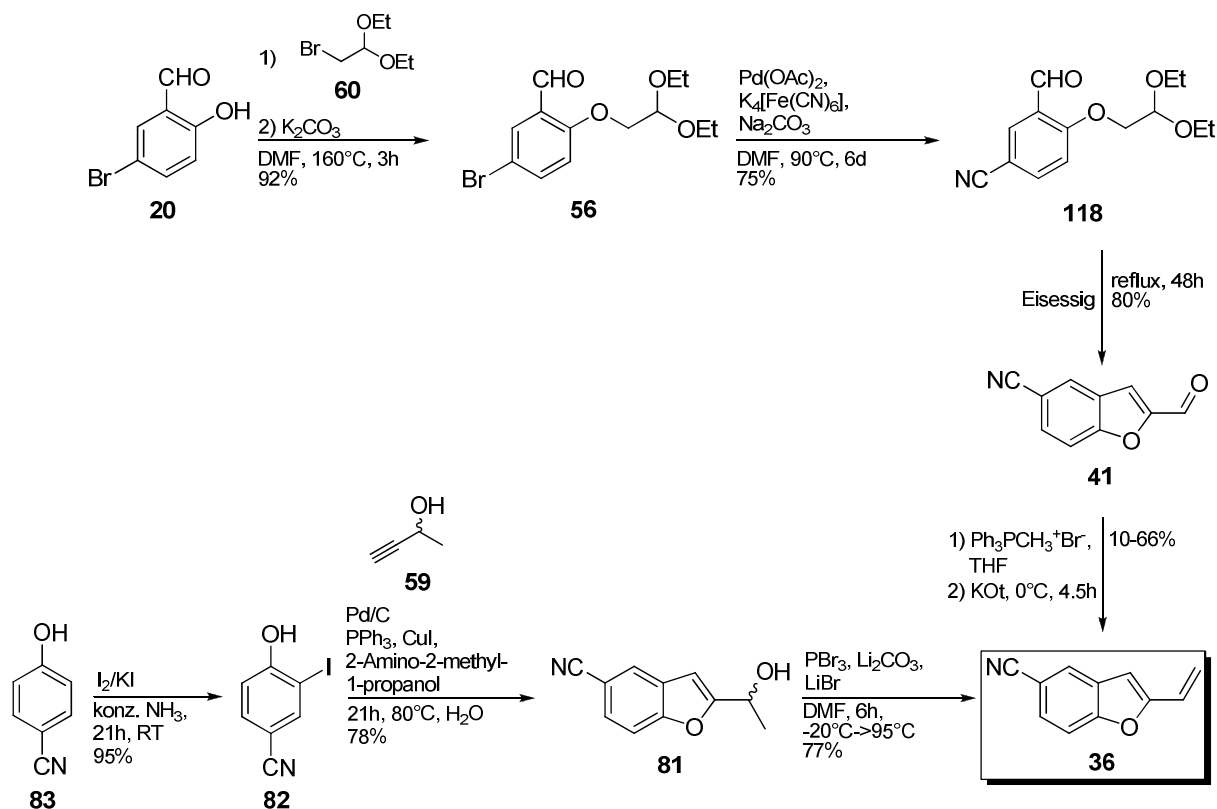
- 1) Ausgehend vom kommerziell verfügbaren 4-Chlor-2-nitrobenzaldehyd **113** wurde über fünf Stufen der Propargylalkohol **90** in 44%iger Ausbeute erfolgreich hergestellt (Kapitel 3.1.1). Die Weiterreaktion^[62] mit dem Sulfinssäurechlorid **92** zur Verbindung **93** sowie die anschließende Induzierung der [2,3]-sigmatropen Umlagerung führte nur mit einer Ausbeute <5% zum gewünschten Produkt **42** (Schema 4.2).



Schema 4.2: Übersicht zur Julia-Kocienski-Route.

- 2) Die Synthese des 5-Cyano-2-vinylbenzofurans **36**, welches als Schlüsselintermediat in mehreren Übergangsmetall-katalysierten Syntheserouten („oxidative“ Heck-Reaktion, oxidative Kupplung nach *Miura*^[77] sowie „klassische“ Heck-Reaktion) zu Fast Blue Anwendung fand, konnte über zwei Syntheserouten erreicht werden (Schema 4.3). Erstere ist eine vierstufige Sequenz ausgehend vom Salicylaldehyd **20** (Kapitel 3.2.1, S. 49). Limitiert wird diese Sequenz durch die abschließende Wittig-Reaktion. Zwar wurde diese erfolgreich durchgeführt, allerdings konnte kein verlässliches Protokoll

etabliert werden, welches das Produkt nicht in einem stark schwankenden Ausbeutebereich zwischen 10-66% liefert. Deshalb wurde eine zweite Sequenz erarbeitet, welche den Aufbau von **36** über drei Synthesestufen ausgehend vom *p*-Cyanophenol **83** ermöglicht (Kapitel 3.2.2, S. 53). Insgesamt wurde das 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** über drei Stufen mit einer Ausbeute von 57% erhalten.

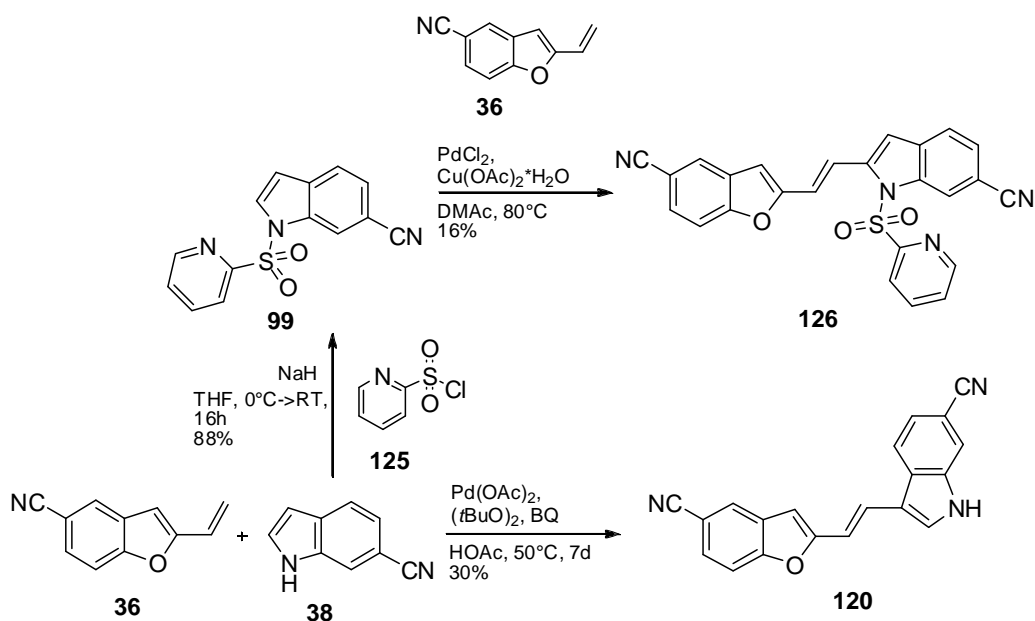


Schema 4.3: Synthese des 5-Cyano-2-vinylbenzofurans **36**.

- 3) Im Zuge der Evaluierung zur „oxidativen“ Kupplung nach *Miura*^[77] konnte neben den Benzofuran **36** auch das benötigte 3-Carboxylierte-Indolderivat **127** hergestellt werden (Schema 4.1), allerdings konnte keine Umsetzung im Rahmen des Schlüsselschritts festgestellt werden (Kapitel 3.3).
- 4) Die Durchführung der „oxidativen“ Heck-Reaktion zwischen dem 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** und dem 6-Cyanoindol **38** ist mit fünf Stufen die kürzeste vorgeschlagene Route. Die Durchführung unter *Y. Fujiwara, C. Jia*^[36a]-Bedingungen lieferte mit 30%iger Ausbeute das Biscyanid **120** als unerwünschtes Regioisomer (Schema 4.4). Der Einsatz von Essigsäure als Reaktionsmedium zeigte nicht den

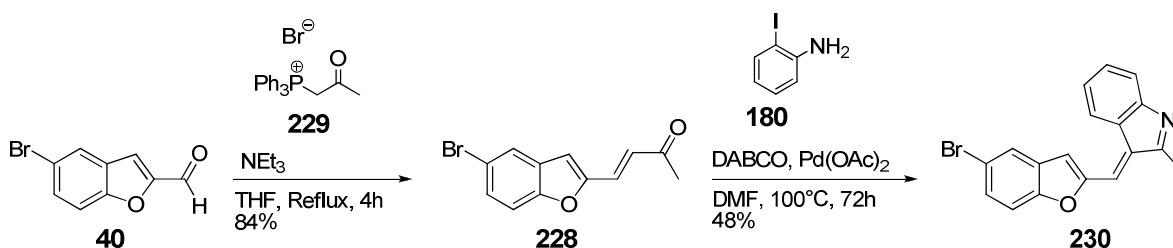
beschriebenen Effekt der selektiven Aktivierung der 2-Position des Indolbausteins (Kapitel 3.2).

Eine zweite Variante der „oxidativen“ Heck-Reaktion^[71b, 72] (sieben Stufen) wurde unter Verwendung des 1-(Pyridin-2-ylsulfonyl)-1-indol-6-carbonitrils **99** erprobt (Schema 4.4). Die „oxidative“ Kupplung^[72] führte mit 16%iger Ausbeute zum Kupplungsprodukt **126** (mit korrekter Konnektivität). Insgesamt wurde so über die fünfstufige Route eine Ausbeute von 6% zu **126** erreicht (Kapitel 3.2.5). Aufgrund der niedrigen Ausbeute im Schlüsselschritt, wurde dennoch auf eine Weiterverfolgung der Route verzichtet.



Schema 4.4: Übersicht zu den Varianten der „oxidativen“ Heck-Reaktionen.

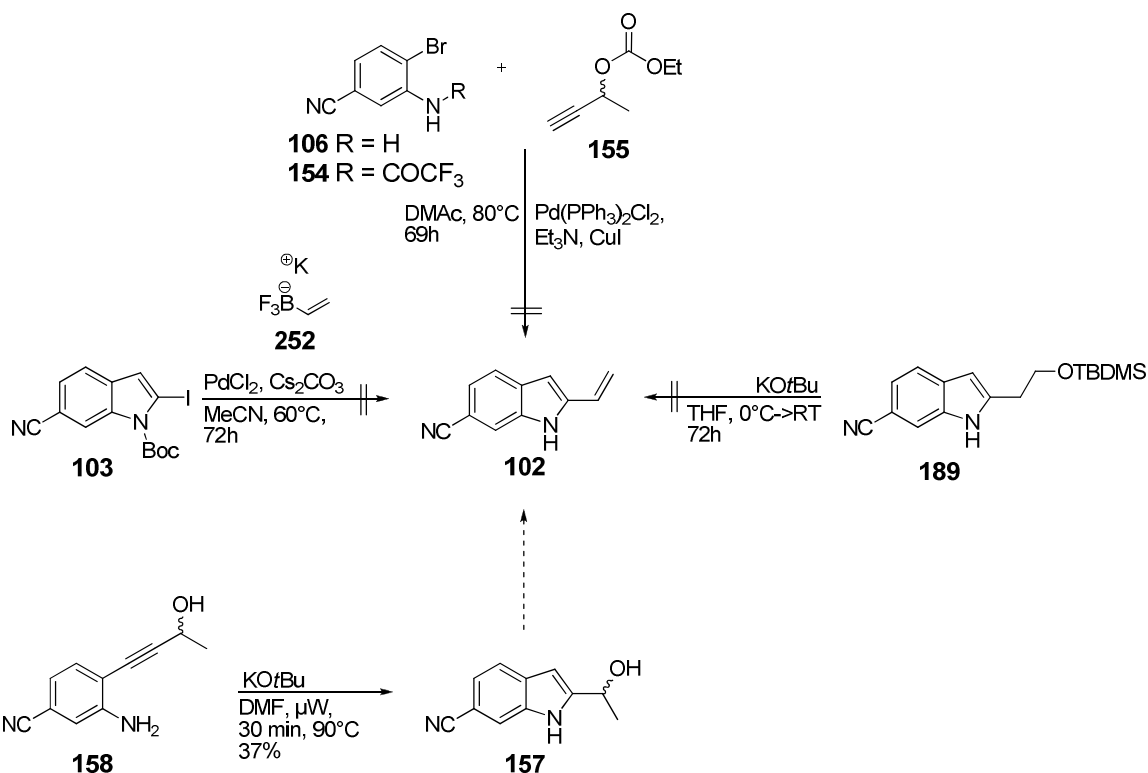
- Die Möglichkeit den Aufbau von Fast Blue über eine intramolekulare Heck-Reaktion^[122] (achstufiger Aufbau) zu erreichen, wurde unter Bedingungen nach *Chen et al.*^[122] erprobt (Schema 4.5). Dabei konnte nur bei der Umsetzung von *o*-Iodanilin **180** mit dem Enon **228** Umsatz nachgewiesen werden. Das in 48%iger Ausbeute isolierte Produkt **230** war unerwartet und resultierte aus falscher Regioselektivität der intramolekularen Heck-Reaktion (Kapitel 3.7).



Schema 4.5: Durchführungen zur intramolekularen Heck-Route.

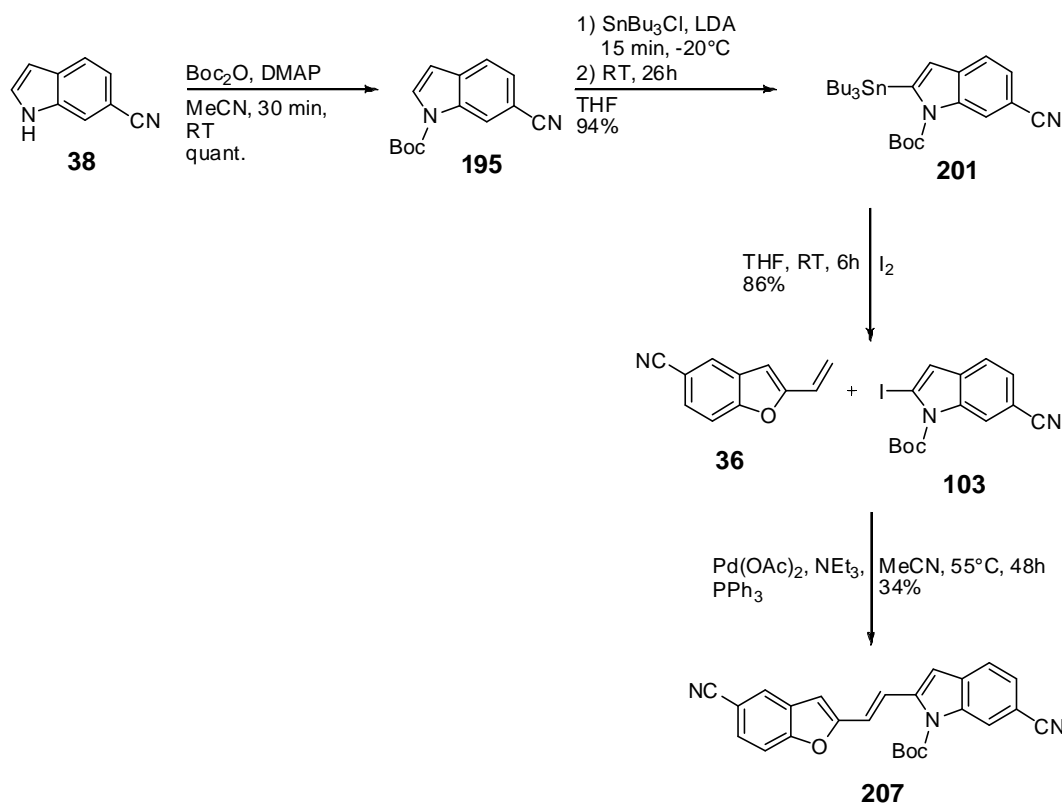
- 6) Das Konzept der Tandem Heck-Route wurde bis zur Bereitstellung aller Komponenten, darunter das literaturbekannte Indol **38** und das *trans*-Brom-iodethen **104** sowie die literaturunbekannten Bausteine **101** und **99** vorangetrieben (Schema 4.1). Keines der verwendeten Systeme konnte im Verlauf der Übergangsmetall-katalysierten Schritte Kupplungsprodukt liefern (Kapitel 3.6).
- 7) Zur Durchführung des Konzeptes der „oxidativen“ Heck-Reaktion mit „umgepolten“ Bausteinen war vor allem die Synthese der benötigten Indolkomponente **102** von besonderem Interesse und Schwierigkeit (Kapitel 3.4). Eine Übersicht zeigt Schema 4.6, beginnend mit dem attraktivsten Protokoll nach *Cacchi et al.*^[139] Unter diesen Bedingungen wurde die Umsetzung zwischen den Aromaten **106** bzw. **154** und dem Alkin **155** erprobt, wobei weder das korrespondierende Vinylindol, noch das Produkt einer Sonogashira-Reaktion isoliert werden konnte. Ebenfalls ohne Erfolg blieben die versuchte Eliminierung des TBDMS geschützten Alkohols **189** sowie die Umsetzung zwischen dem Kalium-vinyl-trifluorborat **252** und dem halogenierten Indolkörper **103**.^[140]

Zwar konnte die Zyklisierung der Verbindung **158** zu **157** unter Mikrowellen-Bedingungen^[103] und Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat als Base erfolgreich induziert werden, doch die erzielten 37% Ausbeute verhinderten eine Etablierung als Alternative.



Schema 4.6: Übersicht der Syntheseveruche zum 6-Cyano-2-vinylindol **102**.

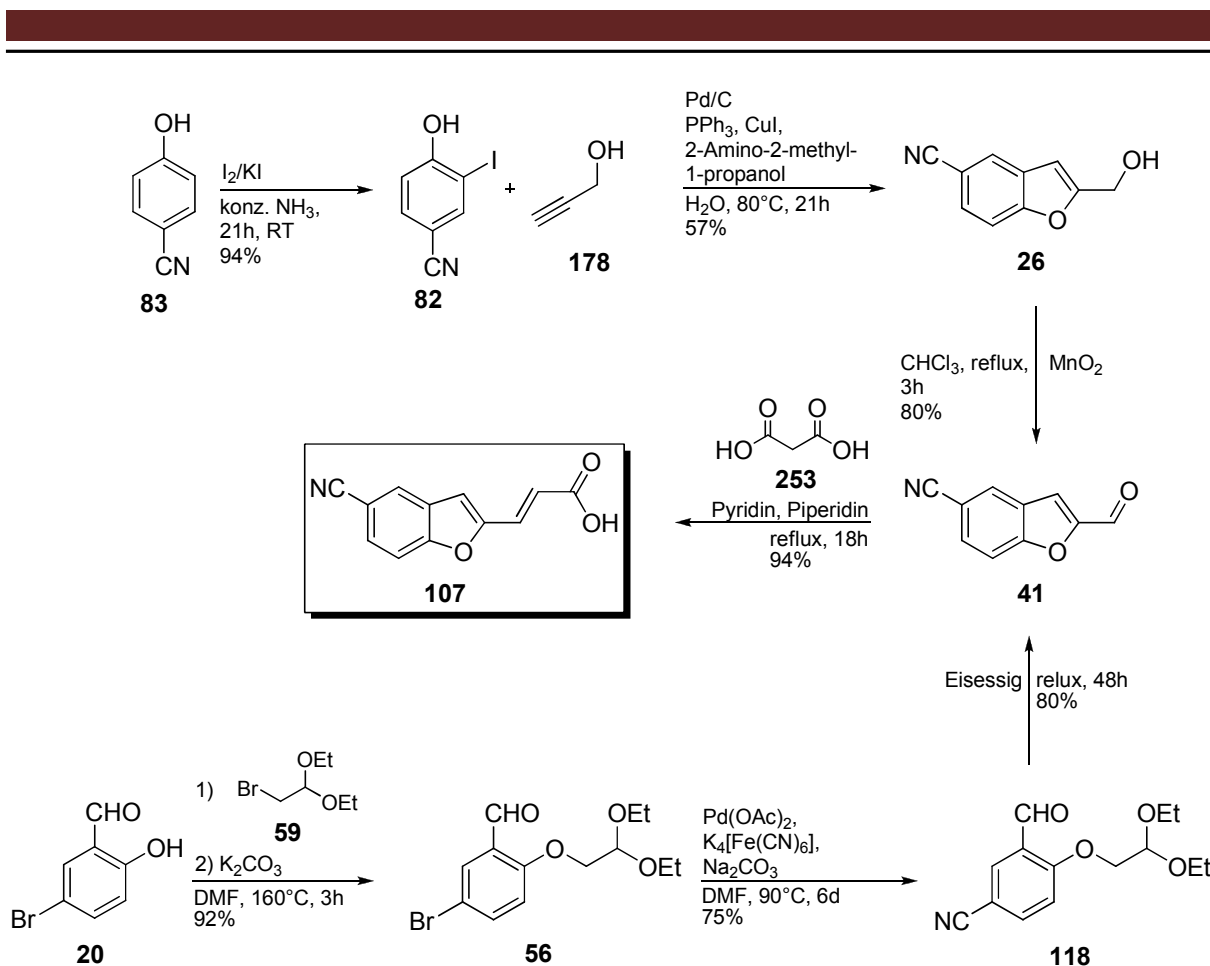
- 8) Ausgehend von 6-Cyanoindol **38** wurde über eine dreistufige Sequenz das *N*-Boc-geschützte 6-Cyano-2-iodindol **103** mit einer Ausbeute von 81% (3 Stufen) erhalten (Schema 4.7). Die anschließende Umsetzung im Rahmen einer „klassischen“ Heck-Reaktion^[40] (insgesamt achtstufige Sequenz, Kapitel 3.5) zusammen mit dem Baustein 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** führte in 34%iger Ausbeute zum gewünschten Kupplungsprodukt **207**. Insgesamt verlief die siebenstufige Sequenz zum *N*-Boc-geschützten Biscyanid **207** mit einer Gesamtausbeute von 16%. Die Durchführung dieser Route ist auf Anwendungen im zehntel mmol-Bereich limitiert.



Schema 4.7: Zusammenfassung „klassische“-Heck-Reaktion.

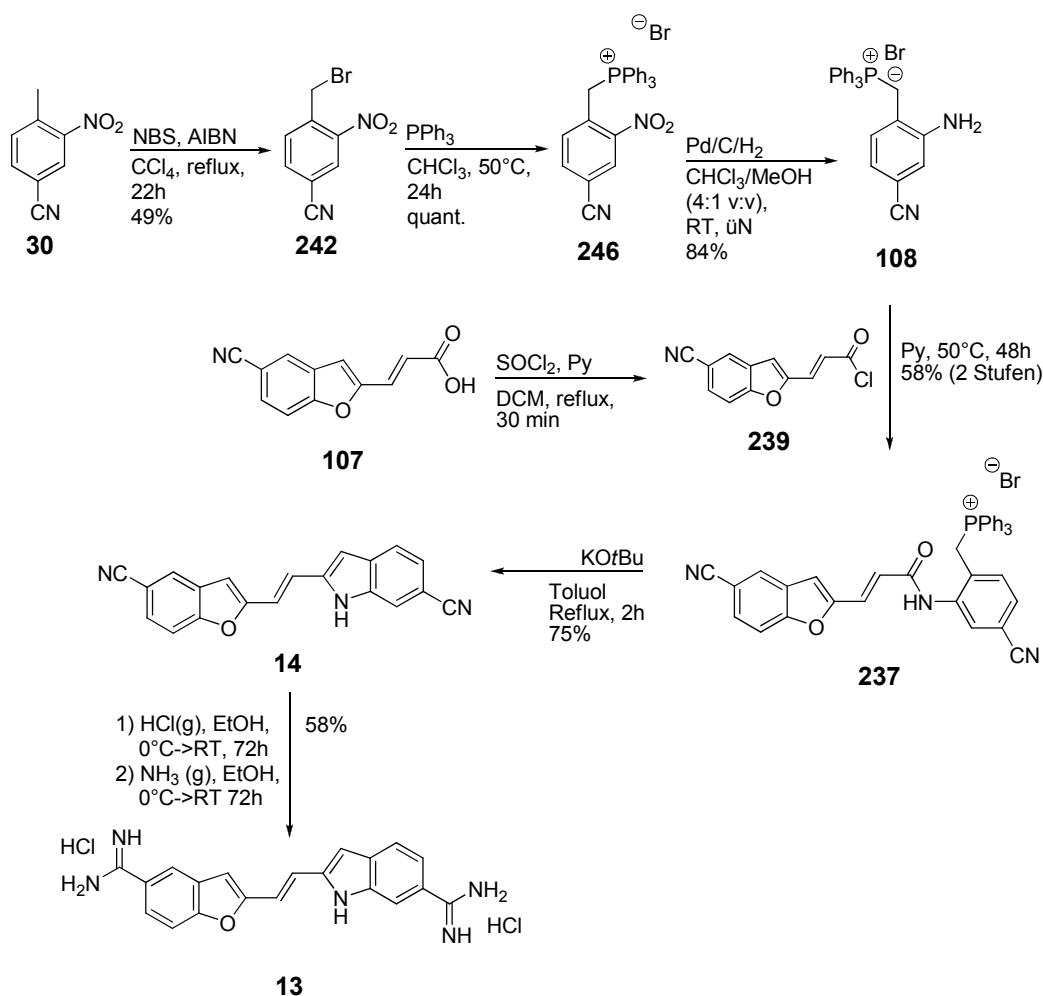
- 9) Ein weiterer erarbeiteter synthetischer Ansatz stellt die „Amid-Wittig“-Route dar (Kapitel 3.8). In Analogie zu allen bisher vorgestellten Zugangsmöglichkeiten ist die Basis dieser Sequenz eine konvergente Strategie. Hierfür wurde die Synthese der vinylogenen Carbonsäure **107** (Schema 4.8) sowie des Anilin-Derivats **108** (Schema 4.9) benötigt. Die (*E*)-3-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)-acrylsäure **107** konnte über zwei Syntheserouten, die jeweils über vier Stufen verlaufen, dargestellt werden. Erstere wurde an die etablierte Route zum 5-Cyano-2-(1-hydroxyethyl)-benzofuran **81** orientiert (Schema 4.3) und liefert eine Gesamtausbeute von 42%.

Entlang der zweiten Syntheseroute wurde Verbindung **107** mit einer Ausbeute von 52% erhalten. Somit konnte die Ausbeute um 10% gesteigert werden.



Schema 4.8: Synthese der vinylogenen Carbonsäure **107**.

Die Synthese der literaturunbekannten Verbindung **108** konnte über eine dreistufige Sequenz bestehend aus radikalischer Bromierung^[128a], nukleophiler Substitution^[130, 141] und abschließender Hydrierung erreicht werden (Schema 4.9). Die Ausbeute betrug dabei 41%. Die anschließende Bildung des Amids **237** erfolgte in 58%iger Ausbeute über zwei Stufen^[123]. Die Zyklisierung nach *Pindur/Eitel*^[123] konnte unter Verwendung von Kalium-*tert*-butanolat mit 75% Ausbeute erreicht werden. Die 10-stufige Sequenz zum Biscyanid **14** wurde mit einer Gesamtausbeute von 9% erreicht. Die abschließende literaturbekannte Überführung^[21] der Biscyanid-Funktion in die benötigten Amidyl-Gruppen erfolgte mit 58%iger Ausbeute. Die Darstellung von FB über 11 Stufen gelingt mit einer Gesamtausbeute von 5.4%. Somit konnte im Vergleich zur *Dann*'schen Syntheseroute eine Steigerung um den Faktor 3.6 erreicht werden.

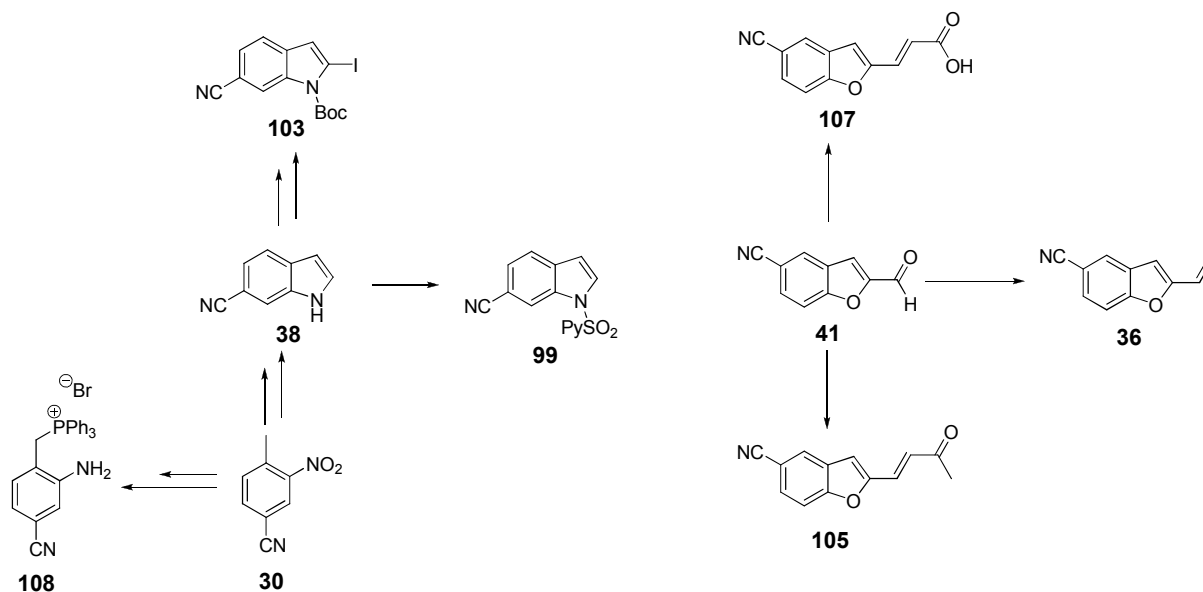


Schema 4.9: Amid-Wittig-Sequenz.

Mit dieser Arbeit konnte den Zugang zu FB entscheidend verbessert werden. Mit der Amid-Wittig-Sequenz konnte der Zugang zu FB um vier Synthesestufen verringert und die Gesamtausbeute um 260% gesteigert werden. Durch das Bereitstellen eines erweiterten Portfolios an Zugangsmöglichkeiten, vor allem zur Synthese des Benzofuranteils (Schema 4.8), scheint eine schnelle und umfangreiche Derivatisierung möglich.

Ein weiteres Merkmal dieser Arbeit ist die effiziente strategische Syntheseplanung, bei der es gelungen ist gut zugängliche Strukturen in mehrere Syntheserouten zu integrieren (Schema 4.10). So konnte ausgehend vom 4-Cyano-2-nitrotoluol **30** der Aufbau des 6-Cyanoindols **38** sowie die Herstellung des Aromaten **108** erreicht werden. Ausgehend vom 6-Cyanoindol **38** konnten entweder durch einfache Anbringung einer Schutzgruppe zu **99** oder durch aufwendigere Transformationen neue Syntheserouten erprobt werden. Ähnliches konnte ausgehend vom 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** erreicht werden. Über eine Knoevenagelreaktion konnte die Schlüsselkomponente **107** für die Amid-Wittig-Sequenz

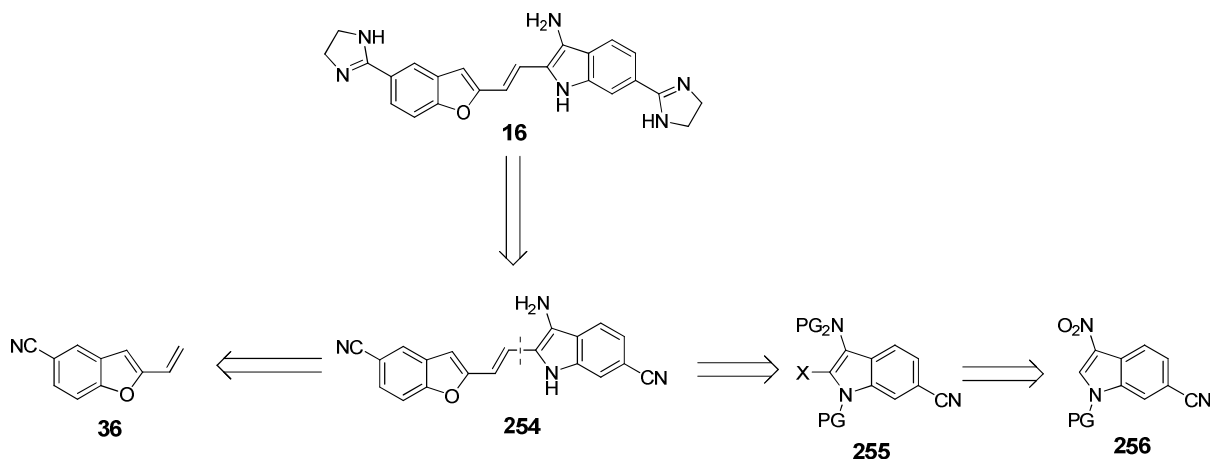
bereitgestellt werden. Je nach Substrat konnte über eine Wittig-Reaktion entweder das 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** oder das Enon **105** erhalten werden.



Schema 4.10: Beispiele für die Implementierung gut zugänglicher Zwischenstufen zum Aufbau verschiedener heteroaromatischer Bausteine.

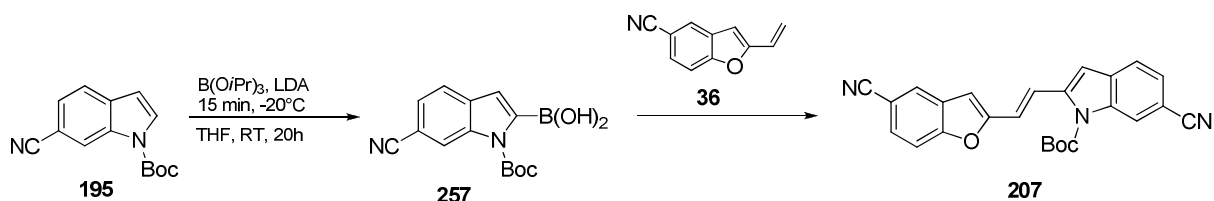
4.1 Ausblick

Zum Einen erleichtert die vorliegende Arbeit durch die Bereitstellung neuer, optimierter und effizienter Zugangsmöglichkeiten zu Fast Blue eine Ausdehnung der Erforschung bezüglich der vorhandenen biologischen Aktivität des Zielmoleküls. Zum Anderen kann, durch die neu gewonnenen Erkenntnisse über den Aufbau dieser Strukturtyps, eine gezielte Derivatisierung durch Nutzung der etablierten Reaktionssequenzen als eine Art „synthetischer Baukasten“ Anwendung finden. Der bereits in Kapitel 1.3.1 vorgestellte MKP-3 Inhibitor dient dabei als Beispiel. Im Rahmen der Studien von *Lazo et al.*^[21], war es nicht möglich die umfassende Aktivität, aufgrund von erheblichen Syntheseschwierigkeiten, zu testen. Wird durch Rückführung der Bis-Imidazolfunktionen in **16** das Bis-Cyanid **254** erhalten, so scheint im Anschluss eine retrosynthetische Strategie im Sinne einer „klassischen“ Heck-Reaktion als durchführbar (Schema 4.11). Dabei wird das bekannte Benzofuranderivat **36** sowie das Indolderivat **255** erhalten, welches durch die bereits vorgestellte Methode (Kapitel 3.5.4.2, S. 92) nach *Boykin et al.* in der 2-Position funktionalisierbar sein sollte.



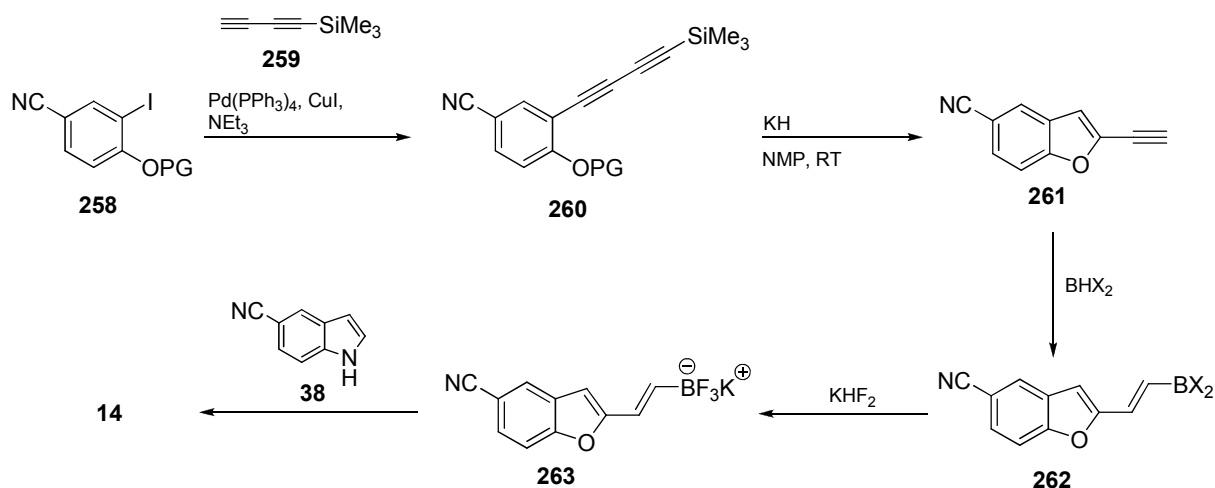
Schema 4.11: Möglicher Syntheseeansatz zum MKP-3 Inhibitor **16**.

Auch wenn es gelungen ist alternativ Synthesen zu FB über die „klassischen“ Heck- oder die „oxidative“ Heck-Route zu etablieren, so weisen die Schlüsselschritte doch deutliches Verbesserungspotential auf. Gerade die „oxidative“ Heck-Reaktion sollte weiter eingehend untersucht werden. Die Verwendung der Pyridylsulfonyl-Gruppe ermöglicht zwar die direkte „oxidative“ Kupplung, allerdings in sehr geringer Ausbeute. Ein zusätzlicher Verlust an Attraktivität folgt durch die Anbringung und Entfernung der Schutzgruppe. Deutlich schneller und ökonomischer wäre die „oxidative“ Heck-Reaktion ohne dirigierende Schutzgruppe bei gleicher Selektivität (hier konnte die falsche Regioselektivität im Schlüsselschritt nachgewiesen werden). Deshalb sollten auch hier weitere Anknüpfungspunkte für zukünftige Arbeiten gesucht werden. Neuere Literatur^[142] beschreibt zunehmend den Einsatz von Boronsäuren im Rahmen von „oxidativen“ Heck-Reaktionen. In Schema 4.12 ist eine mögliche Sequenz gezeigt. Ausgehend vom bekannten *N*-Boc-6-cyanoindol **195** ist die Einführung einer Boronsäurefunktion in der Zweiposition eines Indols bereits literaturbekannt^[108]. Nach erfolgreicher Isolierung des Indols **257** stünden prinzipiell mehrere Protokolle^[76, 142a, 143] zur Durchführung der „oxidativen“ Heck-Reaktion zur Erprobung bereit. Pionierarbeit auf diesem Gebiet leistete vor allem die Gruppe um Larhed^[76, 143].



Schema 4.12: Alternative „oxidative“ Heck-Varianten unter Einsatz von indolischen Boronsäuren.

Weitere Literaturevidenzen^[142b-d] zeigen die Möglichkeiten einer „oxidativen“ Kupplung von Indolen mit Arylboronsäuren in der Zweiposition mit teilweise exzellenten Ausbeuten, so dass als Alternative auch eine inverse Funktionalisierung gewählt werden kann (Schema 4.13). Aufgrund der fehlenden Literatur müsste ein neuer Zugang für vinyliche Boronsäuren des Typs **262** erprobt werden. Eine mögliche Sequenz beginnt ausgehend von dem geschützten Phenol **258**, welcher nach Umsetzung mit dem Diin **259** die Verbindung **260** liefern sollte. Der baseninduzierte Aufbau des Benzofurangerüsts soll nach *Fiandanese et al.*^[144] via KH erfolgen. Nach Erhalt des Alkins **261** müssten geeignete Bedingungen für die anschließende Hydroborierungsreaktion evaluiert werden. Nun erfolgt die „oxidative“ Kupplung entweder auf Stufe der Boronsäure **262** oder es erfolgt die Überführung in das reaktivere Trifluorborat **263** nach *Vedejs et al.*^[145]



Schema 4.13: Ansatz zur „oxidativen“ Kupplung von 6-Cyanoindol **38** mit vinylichen Boronsäuren bzw. -boraten.

5 Experimenteller Teil

5.1 Allgemeine Arbeitsbedingungen

Versuche unter inerten Arbeitsbedingungen wurden in Schlenk-Apparaturen durchgeführt, die mit Hilfe einer Öldrehschieberpumpe der Firma Edwards, Modell RV12, evakuiert, durch Erhitzen mit einem Bunsenbrenner von anhaftendem Wasser befreit und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Schutzgas (Argon der Qualität 4.8) geflutet wurden. Die Zugabe der Substanzen erfolgte mittels Spritzen/Septentechnik oder im Argon-Gegenstrom. Bei Temperaturen unter 0°C wurde ein Ethanol-Bad verwendet und entweder mit Trockeneis (-78°C) oder einem Flex-Eintauchkühler der Firma FTS-Systems gekühlt. Für Umsetzungen mit kurzer Reaktionsdauer wurde mit Kühlbädern gearbeitet (-20°C Eis/NaCl/Aceton).

Wasserfreie Lösungsmittel (abs.):

Diethylether (Et₂O), Toluol, Benzol und Tetrahydrofuran (THF) wurden von Natrium/Benzophenon, Dichlormethan (DCM) von CaH₂ und Methanol (MeOH) von Magnesium abdestilliert.

Entgaste Lösungsmittel (deg.):

Zum Entgasen der Lösungsmittel wurde entweder mit Hilfe einer Kanüle für 30 min Argon durch das Lösungsmittel geleitet oder die „freeze-pump-thaw“-Technik angewandt: die Lösungsmittel wurden in einem Schlenkkolben in flüssigem Stickstoff eingefroren, der Gasraum im Drehschiebervakuum evakuiert und der Kolben verschlossen. Man ließ die Lösungsmittel langsam auftauen und wiederholte dieses Vorgehen noch dreimal.

Edukte und Reagenzien:

Die verwendeten Edukte und Reagenzien wurden bei verschiedenen Anbietern (Acros Organics, Sigma-Aldrich, Fluka, Merck, ABCR, Grüssing) gekauft und entweder direkt eingesetzt oder vor der Benutzung nach Standardvorschriften gereinigt bzw. getrocknet.^[146]

Die **Gehaltsbestimmung** der Stammlösung metallorganischer Reagenzien wurde wie folgt durchgeführt^[147]:

In einen 10 ml Schlenkkolben wiegt man ungefähr 1 mmol (156.27 mg) Menthol exakt ein, fügt eine Spatelspitze 1,10-Phenanthrolin hinzu, löst in 3 ml Et₂O (abs.) und kühlt die klare Lösung auf 0°C ab. Aus einer tarierten Spritze titriert man mit der Lösung des metallorganischen Reagenzes bis zum Farbumschlag nach rot und ermittelt durch Differenzwägung die benötigte Menge der metallorganischen Verbindung.

Aus dem Quotienten der eingewogenen Menthol-Menge in Millimol [mmol] und der Masse der benötigten Lösung in Gramm [g] ergibt sich der Gehalt T der Lösung in [mmol/g].^[148]

$$T(\text{metallorg. Verb.})[\text{mmol/g}] = \frac{n(\text{Menthol})[\text{mmol}]}{m(\text{metallorg. Lösung})[\text{g}]}$$

Dünnschichtchromatographie (DC):

Qualitative Dünnschichtchromatographie erfolgte auf Kieselgelfertigplatten von Macherey Nagel & Co. (polygram-SilG/UV₂₅₄, Schichtdicke von 0.25 mm. Die Laufmittelgemische wurden jeweils direkt vor der Chromatographie präpariert. Die Chromatogramme wurden mit Kammersättigung aufgenommen, zunächst unter einer UV-Lampe (254 nm) untersucht. Anschließend wurde mit 1%iger Kaliumpermanganatlösung oder durch eine 0.5%ige butanolische Ninhydrin-Lösung der Firma Acros-Organics und durch Erhitzen mit einem Heißluftfön Bosch (PHG 560 E) entwickelt. Zur Fixierung der Chromatogramme wurde überschüssiges Kaliumpermanganat in einem Wasserbad herausgelöst.

Flash-Säulenchromatographie:

Für die Flash-Säulenchromatographie kamen Apparaturen der Firma Glasgerätebau Ochs GmbH zum Einsatz. Als stationäre Phase wurde Kieselgel 60 (15 - 40 µm) der Firma Merck verwendet. Die Trennungen wurden bei einem Druck von 2.5 bis 3.0 bar durchgeführt. Vor Beginn der Chromatographie wurde das Kieselgel durch Spülen mit MeOH, EE und PE konditioniert. Die gleiche Konditionierung wurde mit Kieselgel (40-63 µm) für das Filtrieren von Rohprodukten durchgeführt (Kieselgelfritte).

Kernresonanz-Spektroskopie (NMR):

NMR-Spektren wurden mit den Spektrometern DRX 300, AC 300 und DRX 500 der Firma Bruker aufgenommen. Die Auswertung der 1D-NMR-Spektren erfolgte mit Hilfe der Software WinNuts-NMR der Firma Avcorn NMR, die 2D-NMR-Spektren wurden unter Zuhilfenahme der Software Topspin, Version 1.3 der Firma Bruker ausgewertet.

Die jeweilige Messfrequenz, das verwendete Lösungsmittel und die Messtemperatur sind den spektroskopischen Daten in Klammern vorangestellt. Die chemischen Verschiebungen sind in ppm angegeben und beziehen sich bei den ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren auf Tetramethylsilan (TMS) als internen Standard. Wenn kein TMS zugesetzt war, wurden die NMR-Spektren am Signal des eingesetzten Lösungsmittels kalibriert^[149]:

CDCl_3 ($\delta_{\text{CHCl}_3} = 7.26$ ppm, $\delta_{\text{CDCl}_3} = 77.16$ ppm),

CD_3OD ($\delta_{\text{CD}_3\text{OD}} = 3.31$ ppm, $\delta_{\text{CD}_3\text{OD}} = 49.00$ ppm)

DMSO-d_6 ($\delta_{(\text{CHD}_2)\text{SO}(\text{CD}_3)} = 2.50$ ppm, $\delta_{(\text{CD}_3)\text{SO}(\text{CD}_3)} = 39.52$ ppm).

Die Feinstrukturen der Protonen-Signale sind mit folgenden Abkürzungen gekennzeichnet: s für Singulett, d für Dublett, t für Triplett, m für Multiplett, dd für Doppeldublett, br für breit. Die Lage der ^{13}C -Signale wurde den breitbandenkoppelten Spektren entnommen und deren Zuordnung erfolgte aus den DEPT- und 2D-Spektren. Falls die Zuordnung der Signale nicht möglich war, ist eine Liste der beobachteten Signale angegeben. Die Nummerierung in den Grafiken entspricht nicht den IUPAC-Regeln und dient lediglich der Übersicht.

Schmelzpunkte (Schmp.):

Die Schmelzpunkte wurden mit einer Schmelzpunktbestimmungs-Apparatur SG 2000 der Firma HWS-Laboratoriumstechnik bestimmt und sind unkorrigiert.

Massenspektrometrie (MS):

ESI-MS-Spektren wurden mit einem Bruker-Franzen Esquire LC Massenspektrometer, EI MS-Spektren mit einem doppelt fokussierenden Massenspektrometer MAT 95 und hochaufgelöste MS-Spektren mit einem Finnigan GCQ GC-MS-System aufgenommen.

Elementaranalysen (EA):

Elementaranalysen wurden mit Hilfe des C,H,N,-Analyseapparates Vario EL III der Firma Elementar durchgeführt.

Hochleistungsflüssigchromatographie (HPLC):

Für die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie wurden HPLC-Pumpen der Fa. Jasco (PU-980, Intelligent HPLC Pump), ein UV Detektor der Firma Jasco (UV-975, Intelligent UV-VIS Detector) und ein OR-Detektor der Fa. Jasco: (OR-990, Chiral Detector) verwendet.

IR-Spektroskopie:

Infrarot-Spektren wurden mit einem Spektrometer vom Typ Paragon 1000 PC (Perkin Elmer) aufgenommen. Die Proben wurden als Film zwischen KBr-Platten oder als Lösung präpariert (angegeben). Intensitäten sind mit s = stark, m = mittel, w = schwach (weak) angegeben.

Mikrowellenunterstützte Reaktion:

Mikrowellengerät Initiator™ der Firma Biotage. Das Gerät wurde freundlicherweise von der Arbeitsgruppe Prof. Schmidt (TU Darmstadt) zur Verfügung gestellt.

Laborjournalnummern:

Die Laborjournalnummern OM-### sind den Verbindungen bzw. Reaktionen (ensochemlab) zugeordnet, wobei die markierte Ziffer (**fett**) dem beschriebenen Experiment entspricht. Unter den angegebenen Nummern finden sich die analytischen Daten.

5.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften (AAV)

5.2.1 AAV 1: Durchführungen zur Cyanierung von Aromaten

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[47] werden unter Schlenkbedingungen der Aromat (1.0 Äq.) in DMF (abs.) (4.0 ml/mmol) gelöst. Anschließend werden Kaliumhexacyanoferrat (0.3 Äq.), Natriumcarbonat (1.0 Äq.) und die Palladiumquelle (0.1-0.5 mol%) hinzugefügt und 5 Tage bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit EE versetzt und über *Celite*[®] filtriert. Das Filtrat wird zweimal mit Wasser und einmal mit 5%iger Ammoniaklösung gewaschen. Die Phasen werden getrennt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Rohprodukt erhalten.

5.2.2 AAV 2: Durchführungen zur *N*-Schützung von Indolen

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[150] wird Natriumhydrid (1.4 Äq.) in THF (abs.) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Im Argongegenstrom wird die Indolkomponente (1.00 Äq.) hinzugegeben und für 30 Minuten bei 0°C nachgerührt. Anschließend wird das entsprechende Sulfonsäurechlorid (1.50 Äq.) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 14 Stunden gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird mit 10 ml gesättigter NH₄Cl Lösung versetzt. Die wässrige Phase wird dreimal mit EE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden mit Brine gewaschen. Es wird über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Zurück bleibt das Rohprodukt.

5.2.3 AAV 3: Tandem-Sonogashira/5-*endo dig* Zyklisierung nach *Pal*

Nach einer Literaturvorschrift^[32] werden der halogenierte Aromat (1.0 Äq.), Triphenylphosphan (0.12 Äq.), Kupfer(I)-iodid (0.06 Äq.), 2-Amino-2-methyl-1-propanol **168** (3.0 Äq.) und Palladium auf Kohle (10%; 0.03 Äq.) in Wasser (3 ml/mmol) bei Raumtemperatur suspendiert und für eine Stunde gerührt. Nach der Zugabe der Acetylenkomponente (2.5 Äq.) wird für 48-96 Stunden auf 80°C erhitzt. Zum Beenden wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit EE verdünnt und über *Celite*[®] filtriert. Die org. Phase wird zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über NaSO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Die weitere Aufreinigung des Rohprodukts geschieht *via* Flash-Säulenchromatographie.

5.2.4 **AAV 4: Wittig-Reaktion zum 5-Cyano-2-vinylbenzofuran 36**

In Orientierung an die Literaturvorschriften^[64b, 64c, 151] wird Triphenylphosphoniumbromid (1.0-2.0 Äq.) in THF (abs.)/Toluol (abs.) suspendiert, auf 0°C gekühlt und mit Base (0.95-4.2 Äq.) versetzt. Die Suspension färbt sich intensiv gelb, wird aber auch nach zweistündigem Rühren nicht homogen. Parallel dazu wird das 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** (1.00 Äq.) in THF (abs.)/Toluol (abs.) (3 ml/mmol) gelöst und im Anschluss zu dem Ylen hinzugegeben und für 2-13 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung erscheint mit zunehmender Reaktionsdauer braun. Zum Beenden der Reaktion wird mit 50 ml Wasser versetzt. Die Lösung wird mit EE ausgeschüttelt, die Phasen getrennt und die organische Phase wird zweimal mit Wasser ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Es verbleibt das Rohprodukt.

5.2.5 **AAV 5: „Oxidative“ Heck-Reaktion nach Gaunt**

Nach einer Literaturvorschrift^[27] wird Palladium-(II)-acetat (0.02 Äq.) zu einer Lösung aus der Vinylkomponente (2.0-4.0 Äq.), *t*BuOOBz (0.9 Äq.) und dem Indolderivat (1.0 Äq.) in 1,4 Dioxan/AcOH (3:1 v:v; 0.4 M) gegeben. Die Reaktionsmischung wird für 3-7 Tage bei 70°C gerührt. Zum Beenden wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit gesättigter NaHCO₃ Lösung neutralisiert, mit EE verdünnt und über *Celite*[®] filtriert. Die org. Phase wird abgetrennt und nacheinander mit gesättigter NaHCO₃ und gesättigter NaCl gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird im Vakuum eingeengt und dadurch das Rohprodukt erhalten.

5.2.6 **AAV 6: „Oxidative“ Heck-Reaktion nach Fujiwara/Jia**

In Anlehnung an eine Vorschrift^[36a] werden unter Argon-Atmosphäre 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** (2.0 Äq.), die Indolkomponente (1.0 Äq.), *p*-Benzochinon (0.025 Äq.) und Palladium-(II)-acetat (0.02 Äq.) in HOAc gelöst. Die Mischung wird 5 min bei 80 °C gerührt, danach wird langsam Di-*t*-butylperoxid (1.3 Äq.) eingespritzt und für 3-7 Tage weiter bei 80°C gerührt. Nach jeweils 48 Stunden erfolgt eine Nachdosierung von Pd(OAc)₂ (0.02 Äq.), BQ (0.025 Äq.) sowie des Peroxids (0.7 Äq.).

Zum Beenden der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit gesättigter NaHCO₃ Lösung neutralisiert, mit EE verdünnt und über *Celite*[®] filtriert. Die organische Phase wird abgetrennt und nacheinander mit gesättigter NaHCO₃ und gesättigter NaCl gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird im Vakuum eingeeengt und dadurch das Rohprodukt erhalten.

5.2.7 AAV 7: SONOGASHIRA-CACCHI-Dominoreaktion

In Abwandlung einer Literaturvorschrift^[85] werden der halogenierte Aromat (1.0 Äq.), Bis-(Triphenylphosphin)palladium-(II)-chlorid (0.015 Äq.), sowie Kupfer-(I)-iodid (0.015 Äq.) in DMAc/DMF (abs.) (2-3 ml/mmol) gelöst und mit Triethylamin (abs.) versetzt. Die Suspension wird für 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und anschließend langsam mit dem Alkin (1.3 Äq.) versetzt. Es wird für 69 Stunden bei 80°C gerührt. Zum Beenden wird die Reaktion auf Raumtemperatur abgekühlt und über *Celite*[®] filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt, es verbleibt das Rohprodukt.

5.2.8 AAV 8: Sonogashira-Reaktion an halogenierten Aromaten

Nach einer Literaturvorschrift^[100, 152] werden unter Argon der halogenierte Aromat (1.0 Äq.), Triphenylphosphan (0.04 Äq.), Kupfer(I)-iodid (0.01 Äq.) und die Palladiumquelle (0.02 Äq.) in NEt₃ (3 ml/mmol) gelöst. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wird die Alkin Komponente (1.2 Äq.) hinzugefügt. Die Suspension wird für 48-72 Stunden auf 100°C erhitzt. Zum Beenden der Reaktion wird die Reaktionsmischung über *Celite*[®] filtriert und mit EE nachgespült. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na₂SO₄ wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und das Rohprodukt erhalten.

5.2.9 AAV 9: Baseninduzierte Zyklisierung alkyinylierter Aniline zu Indolen

Nach einer Literaturvorschrift^[102-103] wird unter Argon Kalium-*tert*-butanolat (1.2 Äq.) in NMP (bzw. DMF) (abs.) (1 ml/mmol) bei Raumtemperatur gelöst. Anschließend wird das entsprechende Anilinderivat (1 Äq.) gelöst in NMP (bzw. DMF) (abs.) (4 ml/mmol) hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird für 24-72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Zum Beenden der Reaktion wird mit Wasser und DCM verdünnt. Die resultierende Lösung wird mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und so das Rohprodukt erhalten.

5.2.10 AAV 10: Herstellung von vinylsubstituiertem *N*-Boc-6-cyano-indol

In Anlehnung an die Literaturvorschriften^[110, 119b, 153] wird der Palladiumkomplex (0.02 Äq.) sowie ggf. Triphenylphosphan (0.06 Äq.) in DMF/THF (abs.) gelöst. Nach fünfminütigem Rühren wird *trans*-Brom-iodethen **104** (0.85-1.00 Äq.) hinzugegeben und für weitere 10 min gerührt. Parallel wird das 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(tributylstannyl)-indol **108** (1.00 Äq.) in DMF/THF (abs.) (15 ml/mmol) gelöst und im Anschluss zur Reaktionslösung zugegeben. Die Reaktion wird für 6 Tage bei 60 °C gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 3 ml NaF-Lösung versetzt und für 60 Minuten gerührt. Die Mischung wird über *Celite*[®] gefrittet und mit EE gespült. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Filtration wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

5.2.11 AAV 11: Herstellung von Heck-Kreuzkupplungsprodukten

In Orientierung an die Literaturvorschrift^[40] werden die Indolkomponente (1.0 Äq.), das 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** (1.0-3.0 Äq.), der Phosphinligand (0.10 Äq.) und Base (2.50 Äq.) in 5 ml/mmol (bezogen auf Indol) Acetonitril gelöst. Nach zweimaligem Entgasen (Einfrieren in N₂(l), Auftauen in Vakuum) wird die Reaktion durch Zugabe von Pd(OAc)₂ (0.05 Äq.) und Erhitzen auf 65 °C gestartet.

Die Reaktion wird nach 48-72 Stunden durch Abkühlen auf Raumtemperatur und filtrieren des Katalysators über *Celite*[®] abgebrochen. Der Filterkuchen wird mit 100 ml EE und 30 ml H₂O nachgewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige nochmals zweimal mit EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrennt und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird anschließend im Vakuum entfernt und das Rohprodukt wird erhalten.

5.2.12 AAV 12: „Oxidative“ Heck-Reaktion nach Carretero

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[71] werden das 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** (2.0-3.0 Äq.), die Indolkomponente (1.0 Äq.), das Kupfer(I)-acetat*Monohydrat (2.0 Äq.) sowie

die Palladium-(II)-Quelle (0.1 Äq.) in DMAc (abs.) (7 ml/mmol) suspendiert. Die Mischung wird auf 110°C erhitzt und für 3-7 Tage gerührt.

Zum Beenden wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit EE verdünnt und über *Celite*[®] filtriert. Die org. Phase wird abgetrennt und nacheinander mit Wasser und gesättigter NaCl gewaschen. Nach dem Trocknen über MgSO₄ wird im Vakuum eingeeengt, es verbleibt das Rohprodukt.

5.2.13 AAV 13: Herstellung von Phosphoniumsalzen für Wittig-Reaktionen

In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[154], wird die α -Halogencarbonylverbindung (1.3 Äq.) und Triphenylphosphan (1.0 Äq.) in Acetonitril (1 mmol/ml) bei Raumtemperatur suspendiert. Die Apparatur wird mehrmals mit Argon gespült und für 20 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zum Beenden der Reaktion wird auf 0°C im Eisbad abgekühlt, filtriert und mit Aceton nachgewaschen.

5.2.14 AAV 14: Durchführungen zur intramolekularen Heck-Reaktion

In Orientierung an eine Literaturvorschrift nach *Lieberman et al.*^[122] werden das Enon (1.0 Äq.), das halogenierte Anilin-Derivat (2.8 Äq.) sowie DABCO (3 Äq.) in DMF (abs.) (10 ml/mmol) gelöst. Im Anschluss wird die Reaktionslösung unter Verwendung der freeze-pump-thaw-Methode zweimal entgast. Nach Zugabe von Pd(OAc)₂ (0.05 Äq.) wird auf 100°C erhitzt. Nach 72 Stunden wird die Reaktion zum Beenden auf Raumtemperatur abgekühlt und mit EE versetzt. Es wird über *Celite*[®] filtriert und mit EE nachgespült. Die organische Phase wird zweimal mit Wasser gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit EE rückextrahiert. Die organische Phase wird mit Brine gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und es verbleibt das Rohprodukt.

5.2.15 AAV 15: Initiierung der Amid-Wittig-Reaktion

Nach einer Literaturvorschrift^[123, 155], wird das Phosphoniumsalz (1.0 Äq.) in Toluol (abs.) (40 ml/mmol) suspendiert und für 30 Minuten zum Sieden erhitzt. Nun wird 1/5 des Reaktionsvolumens zur Trocknung des Salzes abdestilliert. Anschließend wird Kalium-*tert*-butanolat (1.2 Äq.) hinzugegeben und für weitere 12 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Suspension wird filtriert und das Filtrat auf ein Viertel des

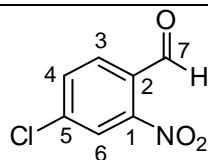
ursprünglichen Volumens eingeengt. Durch die Zugabe von Ether wird ein Teil des Triphenylphosphanoxids ausgefällt. Nach erneuter Filtration wird im Vakuum bis zur Trockne eingeengt und das Rohprodukt erhalten.

5.2.16 **AAV 16: Durchführungen zur Hydrierung von aromatischen Nitroverbindungen**

Nach einer modifizierten Literaturvorschrift^[135] wird unter Argon der Nitroaromat (1.00 Äq.) vorgelegt und in Ethanol bzw. einem Gemisch aus Chloroform/Ethanol gelöst. Anschließend wird Palladium auf Kohle (0.02 Äq.) zugegeben und ein mit Wasserstoff gefüllter Ballon aufgesetzt. Die Atmosphären werden getauscht. Die Reaktion wird für 4-12 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Zum Beenden der Reaktion wird die Suspension über *Celite*® gefrített, das Filtrat im Vakuum von Lösungsmittel befreit und somit das Rohprodukt erhalten.

5.3 Versuche zur Julia-Kocienski-Route

5.3.1 4-Chlor-2-nitrobenzaldehyd **113**



113

Nach einer Literaturvorschrift^[52] werden 10.80 g (62.94 mmol, 1.0 Äq.) 4-Chlor-2-nitrotoluol **115** in 40 ml DMF gelöst und mit 25 ml (188.82 mmol, 3.0 Äq.) *N,N*-Dimethylformamid Dimethylacetal versetzt und für 27 Stunden unter Rückfluss erhitzt. In einem separaten 500 ml-Einhalsrundkolben werden 40.39 g (188.83 mmol, 3.0 Äq.) Natriumperiodat in einer Mischung aus 60 ml DMF und 120 ml Wasser suspendiert. Die dunkelrote Reaktionslösung wird mit ca. 100 ml Dimethylformamid in einen Tropftrichter überführt und tropfenweise innerhalb von drei Stunden zur Natriumperiodat-Suspension hinzugegeben. Bereits unmittelbar nach der Zugabe der ersten Tropfen bildet sich ein dunkler Feststoff, welcher im Laufe der Zeit zunehmend heller (beige) wird. Im Rahmen der Zugabe ist eine leichte Erwärmung der Reaktionsmischung festzustellen.

Es wird vom Niederschlag abfiltriert und der Filterkuchen mehrfach mit Toluol gewaschen. Im Filtrat bilden sich eine dunkelrote toluolische Phase und eine rote wässrige Phase aus. Die Phasen werden separiert. Anschließend wird die toluolische Phase dreimal mit 25 ml Wasser gewaschen. Die organische Lösung wird im Vakuum eingedunstet und der Rückstand aus Petrolether kristallisiert. Dabei bilden sich mit einer Ausbeute von 9.40 g (80 %, Lit.: 99 %) 4-Chlor-2-nitrobenzaldehyd **113** in Form sehr feiner gelber Kristalle. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[52] (OM-136)

$R_F = 0.27$ (PE/EE = 9 : 1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 7.759 (dd, 4-H), 7.935 (d, 3-H), 8.097 (d, 6-H), 10.375 (d, CHO) ppm.

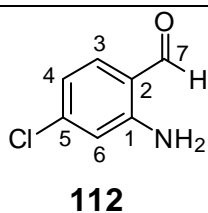
⁴J_{4,6} = 2.0, ³J_{3,4} = 8.3, ⁵J_{4,CHO} = 0.7 Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 124.92 (6-C), 129.44 (2-C), 131.04 (3-C), 134.30 (4-C), 140.34 (5-C), 150.21 (1-C), 186.95 (CHO) ppm.

EI-MS: m/z (%): 185 (100, $[\text{M}]^+$), 155 (96, $[\text{M}-\text{NO}]^+$), 127 (46, $[\text{C}_6\text{H}_4\text{ClO}]^+$).

IR (KBr): ν = 3373.3 (C-H), 3088.2; 2924.0 (Aryl-H, VS), 1695.7 (CO VS), 1520.9, 1346.7 cm^{-1} .

5.3.2 2-Amino-4-chlorbenzaldehyd **112**



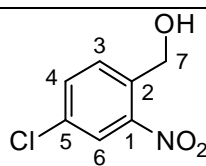
Entsprechend einer Literaturvorschrift^[53] werden 1.5 g (8.08 mmol, 1.0 Äq.) 4-Chlor-2-nitrobenzaldehyd **113** vorgelegt. Der Aromat wird in 35 ml Ethanol bei 50°C gelöst. Anschließend werden 11.5 g (75.70 mmol, 8.3 Äq.) Eisen-(II)-sulfat in 50 ml Wasser zur gelben, klaren Lösung hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wird auf 100°C erhitzt, woraufhin sich eine orangene Farbe einhergehend mit einer Trübung einstellt. Über einen Zeitraum von 35 Minuten werden 70 ml 25%iger Ammoniak-Lösung hinzuge tropft. Bereits unmittelbar bei Zugabe der ersten Tropfen verfärbt sich die Reaktionslösung dunkelbraun. Nach beendeter Zugabe wird für eine Stunde zum Sieden erhitzt. Zum Beenden wird auf Raumtemperatur abgekühlt, über Cellite filtriert und der Filterkuchen mehrfach mit Toluol nachgewaschen. Die toluolische Phase wird zweimal mit 50 ml Wasser gewaschen. Das Lösemittel wird im Vakuum abgezogen. Nach flash-säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 95:5 nach 90:10) werden 747 mg (59%) 2-Amino-4-chlorbenzaldehyd **112** erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[156] (OM-MH-006)

R_F = 0.24 (PE/EE = 9 : 1).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 6.655 (d, 6-H), 6.708 (dd, 4-H), 7.397 (d, 3-H), 9.817 (s, CHO) ppm.

$^4J_{4,6}$ = 1.9, $^3J_{3,4}$ = 8.3 Hz.

5.3.3 4-Chlor-2-nitrobenzylalkohol **114**



114

Gemäß einer Synthesevorschrift nach *Wiles et al.*^[157] werden 1.00 g (5.39 mmol, 1.0 Äq.) 4-Chlor-2-nitrobenzaldehyd **113** in einem Lösungsmittelgemisch aus 50 ml Ethanol und 10 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gelöst. Zur gelben Lösung werden unter Rühren 224 mg (5.93 mmol, 1.1 Äq.) Natriumborhydrid zugegeben. Nach 1.5 Stunden wird im Vakuum eingeeengt, der Rückstand in 100 ml Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit 150 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Es verbleiben 901 mg (90%) 4-Chlor-2-nitrobenzylalkohol **114** in Form eines gelben Feststoffs. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[97b] (OM-MH-011A)

$R_F = 0.46$ (PE/EE = 3 : 2).

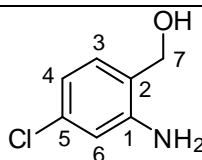
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 2.482 (br s, OH), 4.962 (s, 7-H₂), 7.634 (dd, 4-H), 7.727 (d, 3-H), 8.082 (d, 6-H) ppm.

$^4J_{4,6} = 2.1$, $^3J_{3,4} = 8.3$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 62.02 (7-C), 125.12 (6-C), 131.01 (3-C), 134.18 (4-C), 134.28 (5-C), 135.54 (2-C), 147.83 (1-C) ppm.

IR (KBr): ν = 3290.8 (OH, VS), 2840.3; 2649.9 (C-H Aryl, VS), 1349.0 (OH, DS) cm⁻¹.

5.3.4 2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **111**



111

Variante 1:

In Anlehnung an die Literatur^[157] werden 376 mg (2.42 mmol, 1.0 Äq.) 2-Amino-4-chlorbenzaldehyd **112** in einem Lösungsmittelgemisch aus 20 ml Ethanol und 5 ml Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur gelöst. Zur klaren, gelben Lösung werden unter Rühren 100 mg (2.66 mmol, 1.1 Äq.) Natriumborhydrid zugegeben. Nach einer Reaktionszeit von 19 Stunden wird im Vakuum eingeeengt und somit die Reaktion beendet. Der Rückstand wird in 100 ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird dreimal mit 100 ml Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verbleiben 353 mg eines gelben Feststoffs.

Zur Aufreinigung wird der Feststoff in ca. 3 ml Toluol suspendiert und vom unlöslichen Rest abfiltriert. Das klare Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der dabei gewonnene gelbe Feststoff wird in siedendem Petrolether suspendiert. Die Lösung wird vom Feststoff abdekantiert und der Rückstand anschließend getrocknet. Dabei werden 93 mg (24%) 2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **111** als gelbe, kristalline Blättchen erhalten. (OM-MH-011B)

$R_F = 0.29$ (PE/EE = 3 : 2).

Variante 2:

Nach einer Literaturvorschrift^[141] werden unter Argon 500 mg (2.69 mmol, 1.0 Äq.) 4-Chlor-2-nitrobenzaldehyd **113** in 20 ml Tetrahydrofuran (abs.) gelöst. Bei Raumtemperatur werden 322 mg (8.08 mmol, 3.0 Äq.) Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Nach vier Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird zur Abreaktion des überschüssigen LAH sukzessiv mit 310 µl Wasser, 310 µl 15%ige Kaliumhydroxid-Lösung und nochmals 310 µl Wasser versetzt und für 1 Stunde unter Rückfluss erhitzt.

Die gelbe Suspension wird filtriert und dabei eine orangene, klare Lösung erhalten, welche über $MgSO_4$ getrocknet wird. Im Vakuum wird bis zur Trockne eingedampft und der Rückstand *via* Flash-Säulenchromatographie (PE/EE 80:20) aufgereinigt. Dabei werden 27 mg (6 %) 2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **111** isoliert. (OM-MH-012)

Variante 3:

Nach einer Literaturvorschrift^[158] werden 500 mg (2.67 mmol, 1.00 Äq.) 4-Chlor-2-nitrobenzylalkohol **114** in 5 ml Methanol bei Raumtemperatur gelöst. Nach der Zugabe von 57 mg (0.026 mmol, 0.01 Äq.) Palladium auf Kohle (5%ig) wird für 30 Minuten unter

Rückfluss erhitzt. Nun werden vorsichtig 0.5 ml (16.09 mmol, 6.00 Äq.) Hydrazin Monohydrat (100%ig) zugespritzt und das Reaktionsgemisch für weitere 2.5 Stunden zum Sieden erhitzt.

Zum Beenden der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und über Celite filtriert. Die klare Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand in 30 ml Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird mit 10 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösemittels unter Vakuum verbleiben 377 mg (90%) 2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **111**. (OM-MH-013)

$R_F = 0.62$ (PE/EE = 1 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 3.866$ (s, NH_2+OH), 4.420 (s, 7- H_2), 6.517 (dd, 4-H), 6.568 (d, 6-H), 6.854 (d, 3-H) ppm.

$^4J_{4,6} = 2.0$, $^3J_{3,4} = 8.0$ Hz.

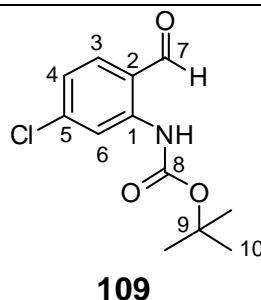
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CD_3OD , 300 K): $\delta = 62.92$ (7-C), 116.17 (6-C), 118.05 (4-C), 125.14 (5-C), 130.84 (3-C), 134.98 (2-C), 149.00 (1-C) ppm.

C₇H₈ClNO (157.60)	ber.:	C 53.35	H 5.12	N 8.89
	gef.:	C 53.23	H 5.02	N 8.69.

Variante 4:

Nach AAV 16 werden mit 238 mg (1.27 mmol, 1.00 Äq.) 4-Chlor-2-nitrobenzylalkohol **114** und 27 mg (0.012 mmol, 0.01 Äq) Palladium auf Aktivkohle in einem Gemisch aus 10 ml Dichlormethan und 10 ml Methanol umgesetzt und 146 mg (59%) 2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **111** nach Flash-Säulenchromatographie erhalten. (OM-MH-014)

5.3.5 **N-Boc-6-Chlor-2-aminobenzaldehyd 109**



Variante 1:

Entsprechend einer Literaturvorschrift^[159] werden 502 mg (2.71 mmol, 1.00 Äq.) 2-Amino-4-chlorbenzaldehyd **112** mit 632 mg (2.90 mmol, 1.07 Äq.) Di-*tert*-butyldicarbonat, 1.92 g (16.2 mmol, 6.00 Äq.) Zinn-Pulver und 1.44 g Ammoniumchlorid (27.17 mmol, 10.00 Äq.) in 20 ml Methanol suspendiert. Die orangene Suspension wird bei Raumtemperatur für 15 Stunden im Ultraschallbad behandelt. Dabei wird eine gelbe Suspension mit beigem Niederschlag erhalten.

Es wird vom Feststoff abfiltriert und der Filterkuchen dreimal mit 15 ml EE gewaschen. Das Filtrat wird eingeeengt und der dabei anfallende braune Feststoff in Dichlormethan aufgenommen. Es wird vom unlöslichen Rest abfiltriert und das Filtrat erneut eingeeengt. Nach der anschließenden flash-säulenchromatographischen Aufreinigung (PE/EE 3:2) ist kein *N*-Boc-6-Chlor-2-aminobenzaldehyd **109** nachweisbar. (OM-MH-009)

Variante 2:

Nach einer Literaturvorschrift^[61] werden 1.95 g (7.58 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Boc-2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **110** in 150 mL DCM bei Raumtemperatur gelöst. Nach der Zugabe von 1.80 g (8.34 mmol; 1.10 Äq.) Pyridiniumchlorochromat (PCC) wird für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Mit zunehmender Reaktionsdauer erscheint die Suspension schwarz-braun. Zum Beenden der Reaktion wird über Celite filtriert, mit DCM nachgewaschen und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Nach flash-säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 3:2) werden 1.55 g (80%) *N*-Boc-6-Chlor-2-aminobenzaldehyd **109** isoliert. (OM-153)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.532 (s, 10-H₉), 7.085 (dd, 4-H), 7.526 (d, 3-H), 8.535 (dd, 6-H), 9.838 (d, 7-H), 10.434 (s br, N-H) ppm.

$^4J_{4,6} = 2.0$, $^3J_{3,4} = 8.3$, $^5J_{6,7} = 0.7$ Hz.

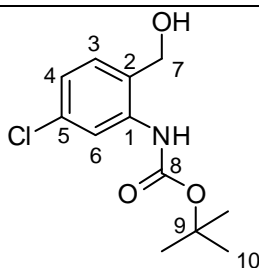
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 28.35$ (10-C), 81.63 (9-C), 118.54 (6-C), 119.71 (2-C), 122.00 (4-C), 137.06 (3-C), 142.79 (1-C), 142.91 (5-C), 152.68 (8-C), 193.92 (7-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 256 (40, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 200 (64, $[\text{C}_8\text{H}_7\text{ClNO}_3]^+$), 183 (60, $[\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_2]^+$), 155 (100, $[\text{C}_7\text{H}_6\text{ClNO}]^+$), 127 (100, $[\text{C}_6\text{H}_6\text{ClN}]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 255.0658
gef.: 255.06537 ± 0.0004 .

IR (Film): $\nu = 3452.2$, 3288.5, 2931.0 (Aryl-H, VS), 2300, 1732.4 (CO VS), 1674.0, 1384.1 cm^{-1} .

5.3.6 ***N*-Boc-2-Amino-4-chlorbenzylalkohol 110**



110

In Orientierung an das Syntheseprotokoll von *Nugent et al.*^[60] werden 800 mg (4.06 mmol, 1.00 Äq.) des 2-Amino-4-chlorbenzylalkohols **111** in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst. Nach Zugabe von 931 mg (4.26 mmol, 1.05 Äq.) $(\text{Boc})_2\text{O}$ wird die orangene Reaktionsmischung für 26,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Nach flash-säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 7 : 3 + 3% *N,N*-Dimethylethylamin; PE/EE 1 : 1 + 3% *N,N*-Dimethylethylamin) werden 945 mg (90%) *N*-Boc-2-Amino-4-chlorbenzylalkohol **110** isoliert. (OM-687)

$R_F = 0.60$ (PE/EE = 1 : 1).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 1.446$ (s, 10- H_9), 1.981 (s br, OH), 4.569 (s, 7- H_2), 6.879 (dd, 4-H), 6.969 (d, 3-H), 7.688 (br, N-H), 7.956 (d, 6-H) ppm.

$^4J_{4,6} = 2.0$, $^3J_{3,4} = 8.1$ Hz.

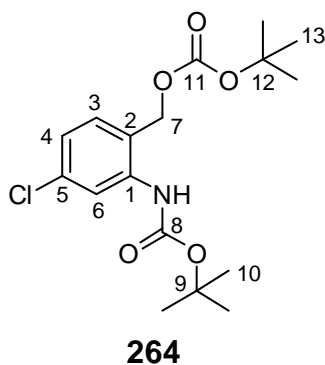
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 28.45 (10-C), 63.93 (7-C), 81.08 (9-C), 120.74 (6-C), 122.87 (4-C), 126.73 (5-C), 129.82 (3-C), 134.99 (1-C), 139.42 (2-C), 153.10 (8-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 258 (20, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 202 (84, $[\text{C}_8\text{H}_9\text{ClNO}_3]^+$), 158 (60, $[\text{C}_7\text{H}_9\text{ClNO}]^+$), 139 (100, $[\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 257.0814
gef.: 257.08403 ± 0.0026 .

IR (Film): ν = 3376.3, 2979.7 (Aryl-H, VS), 2932.2, 2877.0, 1734.2 (CO VS), 1677.2, 1582.2, 1517.2, 1153.6 cm^{-1} .

Nebenprodukt:



R_F = 0.69 (PE/EE = 6 : 4 + 3% *N,N*-Dimethylethylamin).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 1.452 (s, 10- H_9), 1.461 (s, 13- H_9), 5.109 (s, 7- H_2), 7.291 (dd, 4-H), 7.390 (d, 3-H), 7.407 (d, 6-H), 7.963 (s br, N-H) ppm.

$^4J_{4,6} = 2.1$, $^3J_{3,4} = 8.4$ Hz.

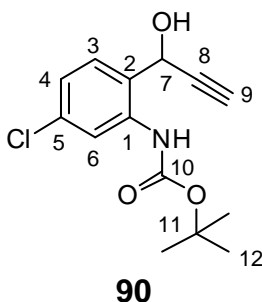
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 27.87 (10-C), 28.29 (13-C), 64.14 (7-C), 82.94 (12-C), 83.43 (9-C), 126.80 (6-C), 128.58 (4-C), 129.92 (3-C), 131.69 (5-C), 134.24 (2-C), 140.91 (1-C), 153.60 (11-C), 155.40 (8-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 357 (6, $[\text{M}]^+$), 257 (4, $[\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3]^+$), 245 (30, $[\text{C}_9\text{H}_8\text{ClNO}_5]^+$), 201 (64, $[\text{C}_8\text{H}_8\text{ClNO}_3]^+$), 166 (24, $[\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_3]^+$), 139 (64, $[\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 357.1338
gef.: 357.13243 ± 0.0014 .

IR (KBr): $\nu = 3442.2, 2934.0$ (Aryl-H, VS), 1740.0 (CO VS), $1619.6, 1383.8 \text{ cm}^{-1}$.

5.3.7 ***tert*-Butyl-(5-chlor-2-(1-hydroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)carbamat **90****



In Orientierung an die Literaturvorschrift^[62] werden unter Argon 8.66 ml (4.32 mmol, 2.20 Äq.) Ethynylmagnesiumchlorid **117** (0.5 M in THF) vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Parallel dazu werden 503 mg (1.97 mmol, 1.0 Äq.) *N*-Boc-2-Amino-5-chlorbenzaldehyd **109** in 10 ml THF (abs.) gelöst. Letzterer wird innerhalb von 10 Minuten zur Grignard-Lösung hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 1.25 Stunden nachgerührt. Zum Beenden der Reaktion wird mit 10 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird zweimal mit 50 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Nach flash-säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 6:1; 500 ml) werden 534 mg (96 %) *tert*-Butyl-(5-chlor-2-(1-hydroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)carbamate **90** erhalten. (OM-154)

R_F = 0.56 (PE/EE = 2 : 1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 1.517$ (s, 12-H₉), 2.758 (d, 9-H), 2.822 (s br, OH), 5.494 (s, 7-H), 7.026 (dd, 4-H), 7.458 (d, 3-H), 7.638 (s br, NH), 7.987 (s br, 6-H) ppm.

$^3J_{4,3} = 8.3$, $^4J_{4,6} = 2.1$, $^4J_{9,7} = 2.3$ Hz.

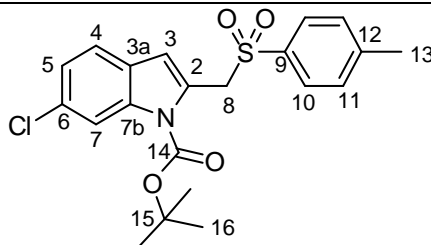
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 28.41$ (12-C), 62.80 (7-C), 76.79 (9-C), 81.23 (8-C), 81.27 (11-C), 121.82 (6-C), 123.26 (4-C), 126.35 (5-C), 128.87 (3-C), 135.60 (2-C), 138.43 (1-C), 153.07 (10-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 281 (8, [M]⁺), 225 (12, [C₁₀H₈ClNO₃]⁺), 181 (36, [C₉H₈NCIO]⁺), 163 (16, [C₉H₆NCl]⁺), 146 (8, [C₉H₈NO]⁺), 57 (100, [C₄H₉]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 281.0814
gef.: 281.08367 ± 0.0023 .

IR (KBr): $\nu = 3381.8$ (OH, VS), 2978.2 (C-H Aryl, VS), 2117.6 (-CCH), 1731.7 (-CO-, Amid), 1583.5 (-C=C-, VS), 1154.8 (-OH, VS), 952.8 (1,3 Disubst. Aromat) cm^{-1} .

5.3.8 *Tert*-butyl-6-Chlor-2-(tosylmethyl)-1-*H*-indol-1-carboxylat **42**



42

In Orientierung an die Literaturvorschrift^[62] werden unter Argon 1.08 g (3.83 mmol, 1.0 Äq.) *tert*-Butyl-(5-chlor-2-(1-hydroxyprop-2-yn-1-yl)phenyl)carbammat **90** in 50 ml THF (abs.) vorgelegt und auf -23°C gekühlt. Im Anschluss werden 0.69 ml (4.98 mmol, 1.3 Äq.) NEt_3 (abs.) hinzu gespritzt und für 2.75 Stunden gerührt, bevor 0.75 g (4.29 mmol, 1.12 Äq.) Sulfinsäurechlorid innerhalb von 30 Minuten hinzugefügt werden. Nach 18 Stunden wird durch die Zugabe von 15 ml gesättigter NaCl-Lösung die Reaktion beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase dreimal mit 30 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Nach flash-säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 6:1; 500 ml) konnte *Tert*-butyl-6-Chlor-2-(tosylmethyl)-1-*H*-indol-1-carboxylat **42** mit einer Ausbeute von $< 5\%$ nachgewiesen werden. (OM-158)

$R_F = 0.56$ (PE/EE = 2 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 1.655$ (s, 16- H_9), 2.169 (s, 13- H_3), 5.011 (s, 8- H_2), 6.416 (d, 3- H), 7.199 (dd, 5- H), 7.234 (d, 11- H_2), 7.378 (dd, 4- H), 7.549 (d, 10- H_2), 8.092 (ddd, 7- H) ppm.

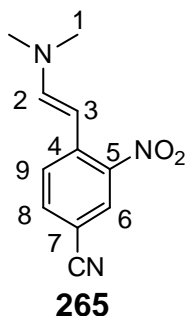
$^3J_{4,3} = 8.4$, $^5J_{4,7} = 0.6$, $^4J_{5,7} = 1.9$, $^5J_{3,7} = 0.7$, $^3J_{10,11} = 8.4$ Hz.

EI-MS: m/z (%): 319 (100, $[\text{M-Boc}]^+$), 285 (4, $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}]^+$), 163 (58, $[\text{C}_9\text{H}_6\text{NCl}]^+$), 128 (42, $[\text{C}_9\text{H}_6\text{N}]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 319.043
gef.: 319.04001 ± 0.0030 .

5.4 „Oxidative“ Heck-Reaktion

5.4.1 (*E*)-2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-*N,N*-dimethylethlenamin **265**



Nach einer Literaturvorschrift^[48b] werden 10.00 g (61.67 mmol, 1.0 Äq.) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril **30** in 100 ml DMF bei Raumtemperatur gelöst. Zu der gelben Reaktionslösung werden 17.60 ml (123.35 mmol, 2.0 Äq.) DMF*DMA hinzugegeben. Die Lösung wird kurz danach rosa. Es wird für 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zum Beenden der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und auf 200 ml Eiswasser gegossen. Es fällt ein roter Feststoff aus. Dieser wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Man erhält 13.88 g (99%) (*E*)-2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-*N,N*-dimethylethlenamin **265** in Form eines roten Feststoffs. (OM-535)

$R_F = 0.56$ (DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 3.002 (s, 1-H₆), 5.923 (d, 3-H), 7.195 (d, 2-H), 7.408 (dd, 8-H), 7.475 (d, 9-H), 8.100 (d, 6-H) ppm.

$^3J_{8,9} = 8.7$, $^4J_{8,6} = 1.8$, $^5J_{9,6} = 0.6$, $^3J_{2,3} = 13.2$ Hz.

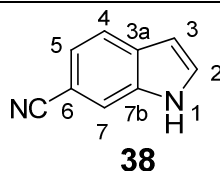
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 41.18 (1-C), 90.08 (3-C), 103.56 (7-C), 118.25 (CN), 123.98 (9-C), 130.49 (6-C), 134.06 (8-C), 140.60 (4-C), 143.26 (5-C), 147.92 (2-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 217 (100, [M]⁺), 201 (8, [M-CH₄]⁺), 173 (8, [C₉H₅N₂O₂]⁺), 127 (12, [C₉H₅N]⁺), 114 (24, [C₈H₄N]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 217.0852
gef.: 217.08413 ± 0.0011 .

IR (KBr): $\nu = 2906.0$ (-N-CH₃, VS), 2213.2 (-CN VS), 1594.0 (C=C, VS), 1396.0 (-CH₃, DS) cm⁻¹.

5.4.2 6-Cyanoindol **38**



Variante 1

Nach AAV 1 werden 2.00 g (10.20 mmol) 6-Bromindol **37**, 1.29 g (3.06 mmol) Kaliumhexacyanoferrat, 1.08 g (10.20 mmol) Natriumcarbonat in 20 ml *N,N*-Dimethylacetamid (abs.) vorgelegt. Nach dem Entgasen werden 120 mg (0.26 mmol) Palladiumacetat hinzugefügt. Auch nach insgesamt fünf Tagen zeigt die dünnschichtchromatographische Reaktionskontrolle noch Edukt. Es wird dennoch aufgearbeitet.

Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt *via* Flash-Säulenchromatographie aufgereinigt (PE/EE = 2:1). Es verbleiben 311 mg (16%) Edukt **37**, sowie 1.14 g (79%) 6-Cyanoindol **38** in Form eines farblosen Feststoffs. (OM-CP-007)

Variante 2

Nach einer Literaturvorschrift^[48a] werden 6.75 g (15.54 mmol, 1.00 Äq.) (*E*)-2-(4-Cyano-2-nitrophenyl)-*N,N*-dimethylethlenamin **265** in 150 mL THF (abs.) gelöst, bevor 331 mg (3.11 mmol, 0.02 Äq.) Palladium auf Kohle zugegeben werden. Die Argonatmosphäre wird durch eine Wasserstoffatmosphäre ersetzt und die Reaktionsmischung anschließend für 18 Stunden bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Durch Filtration über Cellite wird die Reaktion beendet. Das Filtrat wird anschließend im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der zurückbleibende dunkelbraune Feststoff wird flash-säulenchromatographisch (DCM) aufgereinigt. Es werden 1.55 g (70%) 6-Cyanoindol **38** in Form eines farblosen Feststoffs isoliert. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[48a] (OM-537)

$R_F = 0.26$ (DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 6.635 (ddd, 3-H), 7.350 (dd 5-H), 7.430 (dd, 2-H), 7.669 (dt, 4-H), 7.773 (ddd, 7-H), 8.713 (vbr. s, 1-H) ppm.

³J_{2,3} = 3.1, ⁴J_{3,4} = 0.7, ³J_{4,5} = 8.2, ⁴J_{5,7} = 1.4, ⁵J_{4,7} = 0.7 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 103.51 (3-C), 104.23 (6-C), 116.20 (7-C), 120.95 (CN), 121.67 (4-C), 122.80 (5-C), 128.32 (2-C), 131.34 (3a-C), 134.74 (7b-C) ppm.

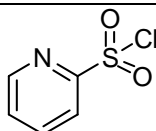
EI-MS: *m/z* (%): 142 (100, [M]⁺), 115 (36, [C₈H₅N]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): *m/z* ber.: 142.0531
gef.: 142.05474 ± 0.0016.

IR (KBr): ν = 3412.1 (N-H VS), 3116.4 (Aryl-H VS), 2219.1 (-CN VS), 1613.9 (C=C VS), 1457.9 (C=C VS), 1347.2 (C=C VS), 746.2 (C-H DS) cm⁻¹.

C₉H₆N₂ (142.05)	ber.:	C 76.04	H 4.23	N 19.59
	gef.:	C 76.04	H 4.25	N 19.71.

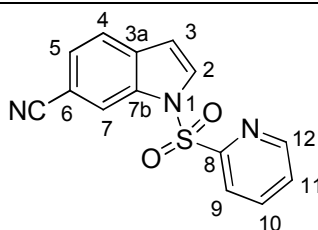
5.4.3 Pyridin-2-sulfonylchlorid **125**



125

Nach einer Literaturvorschrift^[72] werden 2.01 g (18.01 mmol, 1.0 Äq.) 2-Mercaptopyridin **124** in 25 ml Schwefelsäure gelöst und auf 0°C gekühlt. Innerhalb von drei Stunden werden 94.0 ml (180.99 mmol, 10.0 Äq.) Natriumhypochlorid hinzugegeben und für eine Stunde bei 0°C nachgerührt. Zum Beenden der Reaktion wird mit 30 ml Wasser und 50 ml DCM versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml DCM extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Es verbleibt ein klares Öl als Rohprodukt, welches direkt weiter eingesetzt wird. (OM-555)

5.4.4 1-(Pyridin-2-ylsulfonyl)-1-indol-6-carbonitril **99**



99

Der AAV 2 folgend werden 172 mg (3.94 mmol) Natriumhydrid in 20 ml THF (abs.) bei 0°C gelöst. Nach 10 Minuten Rühren werden 400 mg (2.81 mmol) 6-Cyanoindol **38** langsam hinzugegeben und für 30 Minuten nachgerührt. Die Zugabe von 750 mg (4.22 mmol, 1.5 Äq.) 2-Pyridylsulfonylchlorid **125** erfolgt über einem Zeitraum von einer Minute. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt in wenig kaltem Methanol suspendiert und filtriert. Es verbleiben 747 mg (94%) 1-(Pyridin-2-ylsulfonyl)-1-indol-6-carbonitril **99** in Form eines farblosen Feststoffs als Produkt. (OM-277)

$R_F = 0.31$ (PE/EE 1:2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$, 300 K): $\delta = 6.674$ (dd, 3-H), 7.389 (dd, 5-H), 7.446 (ddd, 11-H), 7.553 (dd, 4-H), 7.737 (d, 2-H), 7.897 (dt, 10-H), 8.090 (dt, 9-H), 8.273 (ddd, 7-H), 8.499 (ddd, 12-H) ppm.

$^3J_{4,5} = 8.2$, $^3J_{2,3} = 3.7$, $^5J_{4,7} = 0.7$, $^4J_{5,7} = 1.4$, $^5J_{3,7} = 0.7$, $^3J_{11,10} = 7.7$, $^4J_{9,11} = 1.1$, $^3J_{12,11} = 4.7$, $^4J_{12,10} = 1.6$, $^5J_{12,9} = 0.8$, $^3J_{9,10} = 8.0$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{MeOH-d}_4$, 300 K): $\delta = 107.18$ (6-C), 108.67 (3-C), 118.27 (7-C), 119.43 (CN), 122.28 (9-C), 122.36 (4-C), 126.49 (5-C), 128.23 (11-C), 130.66 (2-C), 134.13 (3a-C), 134.16 (7b-C), 138.65 (10-C), 150.64 (12-C), 154.83 (8-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 283 (100, $[\text{M}]^+$), 217 (12, $[\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+$), 141 (12, $[\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_2]^+$), 114 (16, $[\text{C}_8\text{H}_4\text{N}]^+$), 78 (100, $[\text{C}_5\text{H}_4\text{N}]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 283.0416
gef.: 283.04237 \pm 0.0008.

IR (Film): $\nu = 3125.9$ (Aryl-H, VS), 2925.3 (=C-H VS), 2225.9 (-CN VS), 1380.9; 1122.2 (-SO₂-N-) cm^{-1} .

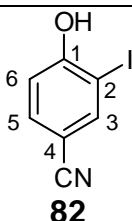
C₁₄H₉N₃O₂S (283.04)

ber.: C 59.35 H 3.20 N 14.83

gef.: C 59.73 H 3.48 N 14.27.

5.4.5 Synthese des Benzofuranteils **36**

5.4.6 4-Cyano-2-iodphenol **82**



Entsprechend einer Literaturvorschrift^[67] werden in einem 1000 ml-Einhalsrundkolben 15.17 g (121.02 mmol, 1.0 Äq.) 4-Cyanophenol **83** in 450 ml 28%iger NH₃-Lösung gelöst. Parallel dazu werden in 200 ml Wasser 80.36 g (484.09 mmol, 4.0 Äq.) Kaliumiodid und 30.72 g (121.02 mmol, 1.0 Äq.) Iod gelöst und zügig zur ammoniakalischen Lösung gegeben. Die Reaktionslösung verdunkelt sich sofort. Nach Rühren für 16 Stunden bei Raumtemperatur bildet sich eine farblose Suspension.

Zum Beenden der Reaktion wird mit konz. Salzsäure auf pH 4 eingestellt, dabei fällt am Neutralpunkt ein farbloser Feststoff aus. Der Niederschlag wird abfiltriert und aus Methanol/Wasser umgefällt. Man erhält 28.32 g (96%) 4-Cyano-2-iodphenol **82** in Form eines farblosen Feststoffs als Produkt. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^[67] (OM-638)

R_F = 0.53 (DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD/CDCl₃, 300 K): δ = 6.755 (d, 6-H), 7.329 (dd, 5-H), 7.840 (d, 3-H) ppm.

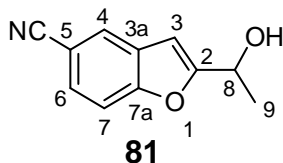
⁴J_{3,5} = 2.0, ³J_{5,6} = 8.4 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD/CDCl₃, 300 K): δ = 83.84 (2-C), 103.58 (4-C), 114.78 (C-6), 117.83 (CN), 133.51 (5-C), 142.86 (3-C), 160.93 (1-C) ppm.

EI-MS: *m/z* (%): 245 (100, [M]⁺), 118 (12, [M-I]⁺), 90 (20, [C₆H₄N]⁺), 63 (20, [C₅H₃]⁺).

IR (KBr): ν = 3250.6 (-OH VS), 2226.9 (-CN VS), 822.0 (C-H, DS trisub. Aromat) cm⁻¹.

5.4.7 5-cyano-2-(1-hydroxyethyl)-benzofuran **81**



Nach AAV 3 werden 10.20 g (41.63 mmol) 4-Cyano-2-iodphenol **82**, 886 mg (0.83 mmol) 10 % Pd/C, 1.31 g (5.00 mmol) PPh₃, 475 mg (2.50 mmol) CuI und 11.25 g (124.89 mmol) 2-Amino-2-methyl-1-propanol in 180 ml Wasser suspendiert. 13.84 ml (104.07 mmol) 3-Butin-2-ol werden über 15 Minuten unter Rühren zur Reaktionsmischung getropft. Die weitere Aufreinigung erfolgt durch Flash-Säulenchromatographie (PE/EE 3:1, 2:1, v/v). Es werden 6.14 g (79%) 5-Cyano-2-(1-hydroxyethyl)-benzofuran **81** in Form eines braunen Öls erhalten. (OM-454)

R_F = 0.5 (PE/EE 1:2).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.636 (d, 9-H₃), 2.441 (br, s, OH), 5.028 (dq, 8-H), 6.665 (dd, 3-H), 7.495-7.509 (m, 6/7-H), 7.828 (dd, 4-H) ppm.

³J_{8,9} = 6.7, ⁴J_{3,4} = 0.8, ⁵J_{3,7} = 0.8, ⁴J_{4,6} = 1.4, ³J_{6,7} = 8.5 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 21.251 (9-C), 64.08 (8-C), 101.74 (3-C), 106.74 (5-C), 112.49 (7-C), 119.52 (CN), 126.13 (4-C), 127.99 (6-C), 129.02 (3a-C), 156.57 (7b-C), 163.11 (2-C) ppm.

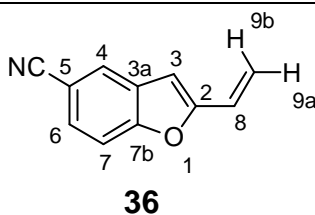
EI-MS: *m/z* (%): 187 (320 [M]⁺), 172 (100, [C₁₀H₆NO₂]⁺), 170 (12, [C₁₁H₈NO]⁺), 116 (20, [C₈H₄O]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): *m/z* ber.: 187.0633
 gef.: 187.06269 ± 0.0006.

IR (Film): ν = 3456.6 (-OH VS), 2974.8 (-CH VS), 2918.8 (=CH VS), 2224.1 (-CN VS) cm⁻¹.

C₁₁H₉NO₂ (187.06)	ber.:	C 70.58	H 4.85	N 7.48
	gef.:	C 70.18	H 4.93	N 7.13.

5.4.8 5-Cyano-2-vinyl-benzofuran **36**



Variante 1

Nach AAV 4 werden 689 mg (1.93 mmol, 1.1 Äq.) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 10 ml THF (abs.) vorgelegt und mit 221 mg (1.93 mmol, 1.1 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat versetzt. Parallel werden 300 mg (1.75 mmol) 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** in 10 ml THF (abs.) gelöst. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt als braunes Öl erhalten und flash-säulenchromatographisch (PE, PE/EE 9:1, v/v) aufgereinigt. Es werden 89/131 mg (30/66%) 5-Cyano-2-vinyl-benzofuran **36** in Form eines leicht gelben Feststoffs isoliert. (OM-145; 146)

Variante 2

Nach AAV 4 werden 1.10 g (3.08 mmol, 1.1 Äq.) Methyltriphenylphosphoniumbromid in 10 ml THF (abs.) vorgelegt und mit 906 mg (2.81 mmol, 1.0 Äq.) *n*-Butyllithium (3.09 mmol/g) versetzt. Parallel werden 480 mg (2.81 mmol) 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** in 10 ml THF (abs.) gelöst. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt als braunes Öl erhalten und flash-säulenchromatographisch (PE, PE/EE 9:1, v/v) aufgereinigt. Es werden 84/130 mg (17/27%) 5-Cyano-2-vinyl-benzofuran **36** in Form eines leicht gelben Feststoffs isoliert. (OM-180; 183)

Variante 3

Entsprechend einer Literaturvorschrift^[33] werden 5.06 g (24.32 mmol, 1.00 Äq.) 5-Cyano-2-(1-hydroxyethyl)-benzofuran **81** in 30 ml DMF (abs.) gelöst. Im Eis/Kochsalz-Bad wird die Lösung auf -20°C gekühlt und innerhalb von 15 Minuten mit 20.67 ml (20.67 mmol, 0.85 Äq.) PBr₃ (1 M in DCM) versetzt. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 12 Stunden weitergerührt. Nach Erreichen des vollständigen Umsatzes werden 7.19 g (97.27 mmol, 4.0 Äq.) Lithiumcarbonat und 6.34 g (72.95 mmol, 3.0 Äq.) Lithiumbromid zugesetzt und die Reaktionslösung für 8 Stunden auf 95 °C erhitzt. Zum Beenden der

Reaktion wird auf 100 ml Eiswasser gegossen. Es wird mit 100 ml Essigsäureethylester extrahiert, die Phasen werden separiert und die wässrige Phase dreimal mit 100 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das verbleibende Rohprodukt wird als braunes Öl erhalten und flash-säulenchromatographisch (PE, PE/EE 9:1) aufgereinigt. Es werden 3.16 g (77%) 5-Cyano-2-vinyl-benzofuran **36** in Form eines leicht gelben Feststoffs isoliert. (OM-452)

$R_F = 0.59$ (PE/EE 5:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 5.484$ (ddd, 9a-H), 6.022 (ddd, 9b-H), 6.616 (ddd, 3-H), 6.631 (ddd, 8-H), 7.480 (ddd, 7-H), 7.522 (dd, 6-H), 7.826 (dd, 4-H) ppm.

$^3J_{8,9b} = 17.5$, $^3J_{8,9a} = 11.2$, $^3J_{7,6} = 8.6$, $^4J_{4,6} = 1.6$, $^5J_{4,7} = 0.8$, $^2J_{9a,9b} = 1.1$, $^4J_{3,4} = 0.8$, $^4J_{3,8} = 0.4$, $^5J_{3,9b} = 0.6$, $^5J_{3,9a} = 0.5$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 104.07$ (3-C), 106.79 (5-C), 112.17 (7-C), 118.12 (9-C), 119.45 (CN), 124.55 (8-C), 125.88 (4-C), 128.27 (6-C), 129.56 (3a-C), 156.41 (7b-C), 157.08 (2-C) ppm.

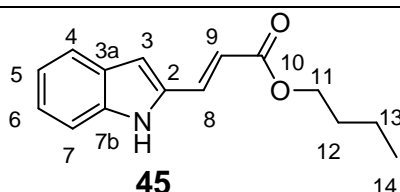
EI-MS: m/z (%): 169 (100, $[\text{M}]^+$), 143 (20, $[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{O}]^+$), 114 (20, $[\text{C}_8\text{H}_2\text{O}]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 169.0528
gef.: 169.05059 ± 0.0022 .

IR (Film): $\nu = 3109.2$ (C-H, VS), 2222.7 (-CN VS), 1609.7 (C=C VS), 1731.4 (C=O VS), 1463.6 (C-H, DS), 979.9; 928.0 (C-H „out of plane“ DS) cm^{-1} .

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{NO}$ (169.05)	ber.:	C 78.09	H 4.17	N 8.28
	gef.:	C 77.91	H 4.14	N 8.20.

5.4.9 (*E*)-Butyl-3-(1*H*-indol-2-yl)acrylat **45**



Nach AAV 5 werden mit 500 mg (4.268 mmol) Indol **43**, 1.23 ml Acrylsäure-*n*-butylester (8.54 mmol), 0.75 ml (3.84 mmol) *t*BuOOBz und 98 mg (0.43 mmol) Palladium-(II)-acetat in 10 ml 1,4-Dioxan/HOAc, nach einer Reaktionsdauer von 18 Stunden bei 70°C, 691 mg (67%) (*E*)-Butyl-3-(1*H*-indol-2-yl)acrylat **45** als beiger Feststoff isoliert. Die spektroskopischen Daten stimmen mit der Literatur überein.^[27] (OM-616)

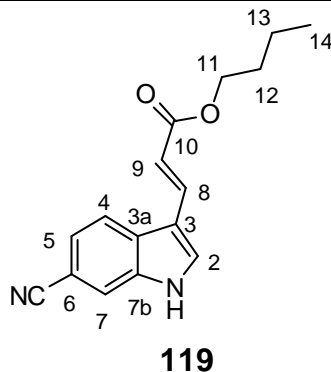
$R_F = 0.48$ (PE/EE 1:1).

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.987 (t, 14-H₃), 1.464 (tq, 13-H₂), 1.772 (tt, 12-H₂), 4.265 (t, 11-H₂), 6.319 (d, 9-H), 6.821 (d, 3-H), 7.128 (ddd, 5-H), 7.267 (ddd, 6-H), 7.365 (dd, 7-H), 7.629 (dd, 4-H), 7.707 (d, 8-H), 8.805 (s br, N-H) ppm.

³*J*_{8,9} = 16.0, ⁵*J*_{4,7} = 0.9, ³*J*_{11,12} = 6.7, ³*J*_{12,13} = 7.2, ⁴*J*_{NH,3} = 1.9, ³*J*_{13,14} = 7.4, ³*J*_{6,5} = 7.0, ³*J*_{6,7} = 8.2, ³*J*_{4,5} = 8.0, ⁴*J*_{6,4} = 1.0, ⁴*J*_{5,7} = 1.0 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 13.87 (14-C), 19.35 (13-C), 30.92 (12-C), 64.76 (11-C), 108.96 (3-C), 111.33 (7-C), 115.69 (9-C), 120.68 (5-C), 121.66 (4-C), 124.69 (6-C), 128.55 (3a-C), 133.60 (2-C), 134.63 (8-C), 138.03 (7b-C), 167.43 (10-C) ppm.

5.4.10 (*E*)-Butyl-3-(6-cyano-1*H*-indol-3-yl)acrylat **119**



Nach AAV 5 werden mit 500 mg (3.52 mmol) 6-Cyanoindol **38**, 1.01 ml (7.03 mmol) Acrylsäure-*n*-butylester, 0.62 ml (3.17 mmol) *t*BuOOBz und 81 mg (0.35 mmol) Palladium-(II)-acetat in 9 ml 1,4-Dioxan/HOAc, nach einer Reaktionsdauer von 18 Stunden bei 70°C, 600 mg (64%) (*E*)-Butyl-3-(6-cyano-1*H*-indol-3-yl)acrylat **119** als beiger Feststoff isoliert. (OM-617)

$R_F = 0.06$ (PE/ET 1:1).

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.974 (t, 14-H₃), 1.380-1.534 (m, 13-H₂), 1.644-1.766 (m, 12-H₂), 4.238 (t, 11-H₂), 6.454 (d, 9-H), 7.468 (dd, 5-H), 7.692 (d, 2-H), 7.797 (dd, 7-H), 7.883 (dd, 8-H), 7.948 (d, 4-H), 9.352 (s br, N-H) ppm.

³J_{8,9} = 16.0, ³J_{2,NH} = 2.9, ⁴J_{4,7} = 0.7, ³J_{11,12} = 6.6, ³J_{13,14} = 7.4, ³J_{4,5} = 8.4, ⁴J_{7,4} = 1.4 Hz.

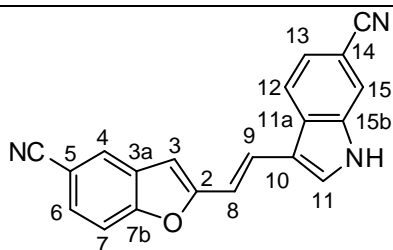
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 13.88 (14-C), 19.36 (13-C), 30.98 (12-C), 64.59 (11-C), 105.81 (5-C), 114.00 (3-C), 115.30 (9-C), 116.83 (7-C), 120.14 (CN), 121.21 (4-C), 124.31 (6-C), 128.69 (3a-C), 131.47 (2-C), 136.84 (8-C), 136.12 (7b-C), 168.16 (10-C) ppm.

EI-MS: *m/z* (%): 268 (56, [M]⁺), 226 (4, [C₁₃H₁₀N₂O₂]⁺), 212 (100, [C₁₂H₈N₂O₂]⁺), 195 (100, [C₁₂H₇N₂O]⁺), 168 (40, [C₁₁H₈N₂]⁺), 140 (52, [C₁₀H₆N]⁺), 114 (8, [C₈H₄N]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): *m/z* ber.: 268.1212
gef.: 268.11984 ± 0.0014.

IR (Film): ν = 3467.8 (w, -NH-), 2985.4 (w, arom. -C-H), 2257.2 (s, -CN), 1739.9 (C=O), 1374.2, 1241.5, 1047.4, 917.8 (s, (*E*)-C=C-), cm⁻¹.

5.4.11 (*E*)-3-(2-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)vinyl)-1H-indol-6-carbonitril **120**



120

Variante 1:

Nach AAV 5 werden mit 400 mg (2.81 mmol) 6-Cyanoindol **38**, 476 mg 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** (2.81 mmol), 0.48 ml (2.53 mmol) *t*BuOOBz und 266 mg (0.56 mmol) Palladium-(II)-acetat in 7 ml 1,4-Dioxan/HOAc, nach einer Reaktionsdauer von 5 Tagen bei 70°C 117 mg (14%) (*E*)-2-(2-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)vinyl)-1H-indol-6-carbonitril **120** als beiger Feststoff isoliert. (OM-CP-009)

Variante 2:

Nach AAV 6 werden mit 400 mg (2.81 mmol) 6-Cyanoindol **38**, 476 mg 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** (2.81 mmol), 0.70 ml (3.65 mmol) Di-*tert*-butylperoxid, 7.6 mg (0.07 mmol) 1,4- Benzoquinon und 133 mg (0.28 mmol) Palladium-(II)-acetat in 16 ml HOAc, nach einer Reaktionsdauer von 5 Tagen bei 70°C 259 mg (30%) (*E*)-2-(2-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)vinyl)-1*H*-indol-6-carbonitril **120** als beiger Feststoff isoliert. (OM-CP-008)

R_F = 0.35 (PE/EE 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO d-₆, 300 K): δ = 6.946 (s, 3-H), 7.230 (d, 8-H), 7.487 (dd, 13-H), 7.588 (d, 9-H), 7.681 (dd, 6-H), 7.742 (d, 7-H), 7.956 (d, 15-H), 8.122 (s, 11;4-H₂), 8.186 (d, 12-H), 12.073 (s br, N-H) ppm.

³J_{8,9} = 16.5, ³J_{12,13} = 8.3, ⁴J_{13,15} = 1.5, ³J_{6,7} = 8.3, ⁴J_{6,4} = 1.7 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO d-₆, 300 K): δ = 102.49 (3-C), 103.46 (14-C), 105.78 (5-C), 111.92 (8-C), 111.98 (7-C), 113.57 (10-C), 116.96 (15-C), 119.37 (CN Benzofuran), 120.21 (CN Indol), 120.77 (12-C), 122.77 (13-C), 124.89 (9-C), 125.40 (4-C), 127.74 (6-C), 127.81 (11a-C), 129.94 (3a-C), 131.83 (11-C), 135.89 (15b-C), 155.76 (7b-C), 158.09 (2-C) ppm.

EI-MS: *m/z* (%): 309 (100, [M]⁺), 169 (4, [C₁₁H₇NO]⁺), 142 (8, [C₉H₅N₂]⁺).

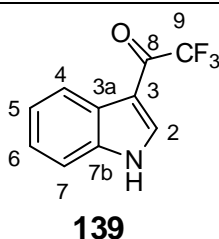
EI-MS (hochaufgelöst): *m/z* ber.: 309.0903
 gef.: 309.08956 ± 0.0007.

IR (Film): ν = 3281.9 (w, -NH-), 2918.8 (w, arom. -C-H), 2219.8 (s, -CN), 1639.6, 1495.3, 1457.6, 1421.0, 1338.9, 1268.3, 934.7 (s, (*E*)-C=C-), 819.3 cm⁻¹.

C₂₀H₁₁N₃O*0.3 EE (335.51)	ber.:	C 75.84	H 4.02	N 12.52
	gef.:	C 75.63	H 3.77	N 12.72.

5.5 „Oxidative“ Kupplung nach einem *Miura* Protokoll

5.5.1 3-Trifluoracetylindol **139**



In Anlehnung an die Literatur^[78a] werden 5.0 g (42.68 mmol, 1.00 Äq.) Indol **43** in 10 ml *N,N*-Dimethylformamid (abs.) gelöst. Die gelbe, klare Lösung wird auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 6 ml (43.12 mmol, 1.01 Äq.) Trifluoressigsäureanhydrid versetzt. Neben einer Trübung ist auch das Ausfallen eines weißen Niederschlags zu beobachten. Die Suspension wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, wobei eine Zunahme des weißen Niederschlags zu beobachten ist. Nach beendeter Reaktion wird der Niederschlag mit 100 ml Essigester in Lösung gebracht und die Reaktionslösung mit 20 ml verdünnter Natriumhydrogencarbonat-Lösung neutralisiert. Die Phasen werden separiert und die organische Phase mit 25 ml Wasser gewaschen. Nach Trennung der Phasen wird die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel bis zur Trockne entfernt. Ein roter Feststoff verbleibt, welcher durch Umkristallisation aus Methanol aufgereinigt wird. Es werden 6.78 g (75%) 3-Trifluoracetylindol **139** als Produkt isoliert. (OM-MH-002)

$R_F = 0.49$ (DCM).

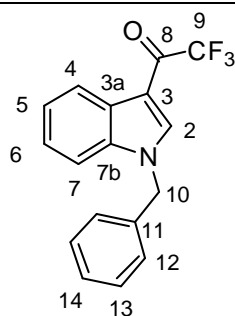
¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, 300 K): δ = 7.405 (dt, 5-H/6-H), 7.669 (d, 7-H), 8.268 (d, 4-H), 8.547 (s, 2-H), 12.761 (s br, N-H) ppm.

$^3J_{4,5} = 6.6$, $^3J_{5,6} = 7.1$, $^3J_{6,7} = 6.8$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CD₃OD, 300 K): δ = 112.22 (7-C), 116.00 (9-C), 118.31 (3-C), 121.95 (6-C), 123.54 (4-C), 124.45 (5-C), 126.14 (3a-C), 135.92 (2-C), 136.61 (7b-C), 175.47 (8-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 213 (53, [M]⁺), 144 (100, [C₉H₆NO]⁺), 116 (30, [C₈H₆N]⁺).

5.5.2 1-Benzyl-3-Trifluoracetylindol 137



137

In Anlehnung an ein Syntheseprotokoll von *Olgen et al.*^[79] werden 2.48 g (11.64 mmol, 1.0 Äq.) 3-Trifluoracetylindol **139** in 15 ml *N,N*-Dimethylformamid (abs.) bei Raumtemperatur gelöst. Im Anschluss werden 0.84 g (20.96 mmol, 1.8 Äq.) Natriumhydrid zu der Lösung hinzugegeben und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Kühlung auf 0°C werden tropfenweise 1.38 ml (11.64 mmol, 1.0 Äq.) Benzylbromid hinzugegeben. Es wird für 90 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt.

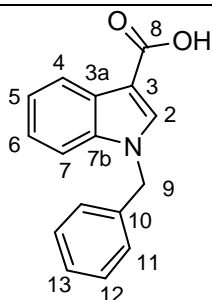
Obwohl noch geringe Mengen an Edukt nachweisbar sind, wird zum Beenden der Reaktion die Reaktionsmischung in ein 250 ml-Becherglas mit 60 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung gegeben. Es wird zweimal mit 40 ml Diethylether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum vollständig verdampft. Es werden 3.01 g (85%) 1-Benzyl-3-Trifluoracetylindol **137** in Form eines weißen Feststoffs als Rohprodukt erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur^[160]. (OM-MH-005)

$R_F = 0.74$ (DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 5.399$ (s, 10-H₂), 7.164-7.208 (m, 5-H/6-H), 7.322-7.413 (m, Ar-H₅/7-H), 7.987 (d, 4-H), 8.443 (s, 2-H) ppm.

EI-MS: m/z (%): 303 (67, [M]⁺), 234 (57, [C₁₆H₁₂NO]⁺), 143 (2, [C₉H₅NO]⁺).

5.5.3 1-Benzyl-3-carboxyindol **127**



127

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[79] werden 3.50 g (11.54 mmol, 1 Äq.) 1-Benzyl-3-trifluoracetylindol **137** in 40 ml Methanol bei Raumtemperatur gelöst. Anschließend werden der rosafarbenen Lösung 40 ml einer 10 %igen Natronlauge zugefügt, wobei eine leichte Erwärmung der Reaktionsmischung zu bemerken ist. Das Gemisch wird für 27 Stunden auf 70°C erwärmt, dabei färbt sich die Lösung gelb. Zum Beenden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit verdünnter Essigsäure neutralisiert. Ein voluminöser, weißer Niederschlag fällt aus, der abfiltriert wird. Der Niederschlag wird aus Methanol/Wasser umkristallisiert. Dabei werden 1.72 g (59%) 1-Benzyl-3-carboxyindol **127** erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^[161] (OM-MH-007)

$R_F = 0.28$ (PE/EE = 1 : 1).

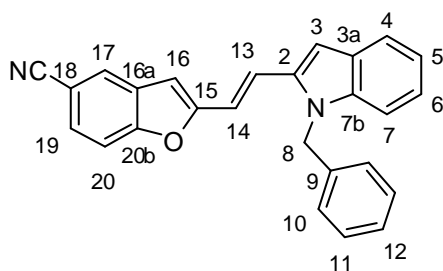
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 4.048 (s br, O-H), 5.238 (s, 9-H₂), 7.042-7.249 (m, Ar-H₅/5-H/6-H/7-H), 7.801 (s, 2-H), 8.199-8.240 (m, 4-H) ppm.

EI-MS: m/z (%): 251 (51, [M]⁺), 207 (6, [C₁₅H₁₃N]⁺).

IR (KBr): ν = 3423.8 (-OH, VS), 3026.1 (-CH- Aromat, VS), 2924.6 (-CH- aliphat, VS), 1866.3 (-C=C-, VS), 1466.7 (-CH-, DS) cm⁻¹.

C₁₆H₁₃NO₂ (251.28)	ber.:	C 76.48	H 5.21	N 5.57
	gef.:	C 76.18	H 5.27	N 5.39.

5.5.4 Versuchte Herstellung von 2-[6-Cyano-2-vinylbenzofuran]-1-benzylindol **131**



131

Variante 1:

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[77] werden 100 mg (0.40 mmol, 1.00 Äq.) 1-Benzyl-3-carboxyindol **127** mit 202 mg (1.19 mmol, 3.00 Äq.) 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** in 10 ml Dimethylacetamid (abs.) bei Raumtemperatur gelöst. Im Anschluss werden 9 mg (0.02 mmol, 0.05 Äq.) Palladium-(II)-acetat, 112 mg (0.80 mmol, 2.00 Äq.) Kupfer-(II)-acetat, 98 mg (1.2 mmol, 3.00 Äq.) Natriumacetat und 400 mg Molekularsieb 4 Å zugegeben und die blaue Suspension zunächst für 30 Minuten bei Raumtemperatur und anschließend für drei Stunden bei 140°C gerührt. Zum Beenden wird die schwarze Reaktionsmischung über Celite filtriert, mit 100 ml Diethylether nachgespült und das Filtrat im Vakuum auf 10 ml eingengt. Der Rückstand wird mit 20 ml Wasser verdünnt und dreimal mit 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft bis ein braunes Öl verbleibt. Nach flash-säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 95 : 5, v/v) kann keine Produktfraktion identifiziert werden. (OM-MH-008)

Variante 2:

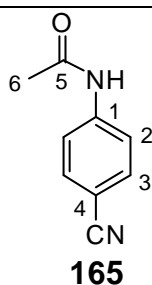
In Abwandlung einer Literaturvorschrift^[56] werden 223 mg (0.89 mmol, 1.00 Äq.) 1-Benzyl-3-carboxyindol **127** und 255 mg (1.77 mmol, 2.00 Äq.) 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** gegeben und in 25 ml Dimethylacetamid (abs.) bei Raumtemperatur gelöst. Anschließend werden 21 mg (0.04 mmol, 0.05 Äq.) Palladium-(II)-acetat (47.5%ig), 354 mg (1.77 mmol, 2.00 Äq.) Kupfer-(II)-acetat, 175 mg (2.66 mmol, 3.00 Äq.) Lithiumacetat und 1.2 g Molekularsieb 4 Å hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 16 Stunden auf 100°C erwärmt. Zum Beenden der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt, über Celite filtriert und mit 100 ml Diethylether nachgespült. Das Filtrat wird anschließend im Vakuum auf 25 ml eingengt. Der Rückstand wird mit 20 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 50 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat

getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft bis ein braunes Öl verbleibt. Die ^1H -NMR-spektroskopische Untersuchung des Rohproduktes lässt auf keinerlei Produktbildung schließen. (OM-MH-017)

5.6 “Umgepolte” oxidative Heck-Reaktion

5.6.1 Herstellung des Indolteils

5.6.2 4-Acetamidobenzonitril **165**



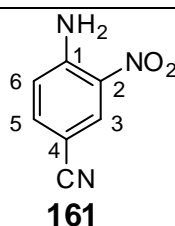
Nach einer Literaturvorschrift^[90] werden 500 mg (4.23 mmol, 1.0 Äq.) 4-Amino-benzonitril **162**, sowie 0.48 mL (5.93 mmol, 1.4 Äq.) Pyridin in 50 mL DCM aufgenommen und unter starkem Rühren langsam zu 0.52 mL (5.50 mmol, 1.3 Äq.) Essigsäureanhydrid hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden werden 20 mL EE hinzugegeben und die organische Phase zweimal mit 30 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wird dabei mit 10 mL EE rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und abschließend im Vakuum vom Lösemittel befreit. Es werden 643 mg (95%) 4-Acetamidobenzonitril **165** erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^[162] (OM-MH-019)

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 2.108 (s, 6- H_3), 2.957 (s br, NH), 7.516 (d, 3- H_2), 7.640 (d, 2- H_2) ppm.

$^3J_{2,3}$ = 8.6 Hz.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 27.86 (6-C), 110.04 (4-C), 122.94 (CN), 123.43 (2-C), 136.98 (3-C), 146.74 (1-C), 174.08 (5-C) ppm.

5.6.3 4-Amino-3-nitrobenzonitril **161**



Nach einer Literaturvorschrift^[91] werden 629 mg (7.4 mmol, 2.04 Äq.) Natriumnitrat in 1.5 mL konz. Schwefelsäure gelöst und auf 0°C abgekühlt. Anschließend werden vorsichtig 581 mg (3.63 mmol, 1.00 Äq.) 4-Acetamidobenzonitril **165** zugegeben und die Reaktionsmischung für 3.5 Stunden bei 0°C gerührt. Zum Beenden wird das resultierende Gemisch auf 30 mL Eis-Wasser gegeben, der ausgefallene gelbe Niederschlag abfiltriert und mit 5 ml kaltem Wasser gewaschen. Der Feststoff wird in 10 ml 1 M Schwefelsäure aufgenommen und für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die resultierende Suspension wird auf Raumtemperatur abgekühlt und der Feststoff abfiltriert. Abschließend wird mit 10 ml kaltem Wasser gewaschen. Es werden 353 mg (60%) 4-Amino-3-nitrobenzonitril **161** als helles, gelbes Pulver erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^[163] (OM-MH-021)

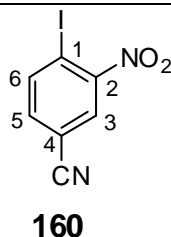
$R_F = 0.49$ (PE/EE = 1:3).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 4.362 (br. s, NH₂), 6.976 (d, 6-H), 7.454 (dd, 5-H), 8.398 (d, 3-H), ppm.

$^4J_{5,3} = 1.9$, $^3J_{5,6} = 8.9$ Hz.

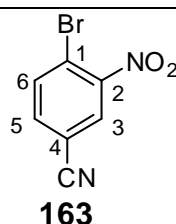
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 99.31 (4-C), 119.47 (CN), 121.38 (6-C), 131.99 (2-C), 133.34 (3-C), 137.94 (5-C), 149.98 (1-C) ppm.

5.6.4 4-Iod-3-nitrobenzonitril **160**



In Anlehnung an die Literatur^[89] werden 1.12 g (5.89 mmol, 3.0 Äq.) *p*-Toluolsulfonsäure Monohydrat in 8 mL Acetonitril gelöst und anschließend mit 322 mg (1.96 mmol, 1.0 Äq.) 4-Amino-3-nitrobenzonitril **161** versetzt. Die resultierende orange-braune Suspension wird auf 15°C abgekühlt und mit einer Lösung aus 271 mg (3.92 mmol, 2.0 Äq.) Natriumnitrit und 270 mg (1.63 mmol, 0.83 Äq.) Kaliumiodid in 12 mL Wasser versetzt. Das dunkel-rote Reaktionsgemisch wird für 10 Minuten bei 15°C nachgerührt und anschließend bei Raumtemperatur für 16 Stunden gerührt. Zum Beenden der Reaktion werden 35 mL Wasser hinzugefügt und mit wässriger NaHCO₃-Lösung (1 M) auf pH 9 eingestellt. Es wird wässrige Natriumthiosulfat-Lösung (4 mL, 2 M) zugegeben und der ausgefallene Feststoff abfiltriert. Es kann durch ¹³C-NMR-Spektroskopie keine Produktbildung nachgewiesen werden. (OM-MH-022)

5.6.5 4-Brom-3-nitrobenzonitril **163**



Nach einer Reaktionsvorschrift^[164] werden 10.0 g (54.94 mmol, 1 Äq.) 4-Brombenzonitril **164** in einem Gemisch aus 40 mL Salpetersäure (94%ig) und 40 mL konz. Schwefelsäure gelöst. Die gelbe Lösung wird bei 0°C für 15 Minuten gerührt und zum Beenden auf 400 mL Eiswasser gegossen. Der dabei ausfallende Feststoff wird abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Es werden 12.47 g (quant.) 4-Brom-3-nitrobenzonitril **163** in Form eines blass gelben Pulvers erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur^[92]. (OM-MH-028)

R_F = 0.62 (Ether).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 7.702 (dd, 5-H), 7.920 (dd, 6-H), 8.132 (dd, 3-H) ppm.

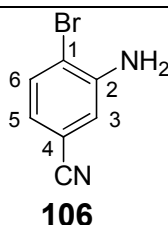
⁴J_{3,5} = 1.9, ⁵J_{3,6} = 0.3, ³J_{5,6} = 8.3 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 113.25 (4-C), 116.24 (CN), 120.61 (1-C), 129.30 (3-C), 136.06 (6-C), 136.87 (5-C), 150.51 (2-C) ppm.

IR (KBr): ν = 3067.6 (Aromat), 2239.3 (-CN VS), 1958.0; 1823.7 (Aromat VS), 1532.0 (-NO-, VS), 1360.5 (-NO-, VS) cm^{-1} .

EI-MS: m/z (%): 226 (34, $[\text{M}]^+$), 180 (20, $[\text{C}_7\text{H}_3\text{BrN}]^+$), 100 (30, $[\text{C}_7\text{H}_3\text{N}]^+$), 75 (16, $[\text{C}_6\text{H}_3]^+$).

5.6.6 3-Amino-4-brombenzonitril **106**



Variante 1:

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[93] werden 600 mg (2.63 mmol, 1.0 Äq.) des 4-Brom-3-nitrobenzonitrils **163** in 40 mL THF gelöst und mit 2.38 g (10.52 mmol, 4.0 Äq.) Zinn(II)-chlorid Dihydrat versetzt. Die Reaktionsmischung wird für drei Stunden bei 60°C gerührt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur vorsichtig mit 75 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt. Das Gemisch wird dreimal mit Diethylether (75 mL, dann zweimal 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 30 ml wässriger NaHCO_3 -Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und abschließend im Vakuum eingeeengt. Das Rohmaterial wird zusammen mit 882 mg (55.85 mmol, 6.0 Äq.) Eisen-Pulver in einem Gemisch aus 10 ml Ethanol/Wasser (v:v = 1:1) suspendiert und auf 90°C erhitzt. Nach kurzem Sieden wird mit 0.94 ml konz. Salzsäure versetzt. Nach fünf Stunden wird zum Beenden das gelblich-trübe Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 100 mL DCM verdünnt. Es wird mit zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, die wässrigen Phasen kombiniert und diese durch Zugabe von 10 mL wässriger NaOH-Lösung (2 N) auf pH 10 gebracht. Anschließend wird das dunkelgrüne Gemisch mit 100 ml DCM rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene gelbe, ölige Rückstand wird flash-säulenchromatographisch (PE/EE 3:2) aufgereinigt. Es werden 169 mg (33%) 3-Amino-4-brombenzonitril **106** erhalten. (OM-MH-029)

Variante B:

In Anlehnung an die Literatur^[94] werden 11.73 g (51.44 mmol, 1.0 Äq.) 4-Brom-3-nitrobenzonitril **163** sowie 59.00 g (253.61 mmol, 4.93 Äq.) $\text{SnCl}_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ in 200 mL Ethanol gelöst und für zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zum Beenden wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und anschließend im Vakuum zu einem Öl eingengt. Der gelbe Rückstand wird in 450 mL Wasser aufgenommen und unter Verwendung von 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf pH 9 eingestellt. Es wird dreimal mit 50 ml EE extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter zweimal mit 100 mL NaCl Lösung und zweimal mit 100 mL Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es verbleiben 8.08 g (80%) 3-Amino-4-brombenzonitril **106** in Form farbloser Kristalle. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^[165] (OM-MH-033)

$R_F = 0.15$ (PE/EE = 3:2).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 4.339$ (s br, NH_2), 6.860 (dd, 5-H), 6.981 (d, 3-H), 7.494 (d, 6-H) ppm.

$^4J_{3,5} = 1.9$, $^3J_{5,6} = 8.3$ Hz.

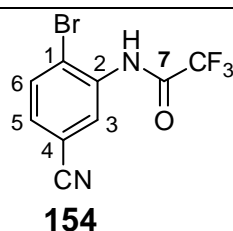
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 112.22$ (4-C), 114.12 (1-C), 117.96 (3-C), 118.57 (CN), 122.17 (5-C), 133.65 (6-C), 144.96 (2-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 196 (100, $[\text{M}]^+$), 117 (60, $[\text{M}-\text{Br}]^+$), 90 (38, $[\text{C}_6\text{H}_5\text{N}]^+$), 75 (18, $[\text{C}_6\text{H}_3]^+$).

IR (KBr): $\nu = 3422.8$, 3313.9 ($-\text{NH}-$, VS), 2922.6 ($-\text{CH}-$ Aromat), 2224.3 ($-\text{CN}$ VS), 1958.0; 1876.2 (Aromat VS), 1621.9 ($-\text{NH}-$, DS) cm^{-1} .

$\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_2\text{Br}$ (195.96)	ber.:	C 42.67	H 2.56	N 14.22
	gef.:	C 42.70	H 2.58	N 14.03.

5.6.7 ***N*-(Trifluoracetyl)-3-amino-4-brombenzonitril 154**



In Orientierung an eine Literaturvorschrift^[166] werden 4.0 g (20.30 mmol, 1.0 Äq.) 3-Amino-4-brombenzonitril **106**, sowie 2.3 mL (28.42 mmol, 1.4 Äq.) Pyridin in 200 mL DCM gelöst. Unter starkem Rühren werden langsam 3.72 mL (26.39 mmol, 1.3 Äq.) Trifluoressigsäureanhydrid hinzuge tropft. Das Reaktionsgemisch wird für zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach beendeter Reaktion wird die klare, gelbe Lösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in 100 mL EE aufgenommen. Es wird zweimal mit 30 mL gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und die wässrige Phase anschließend mit 30 mL EE rückextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und abschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es werden 5.92 g (99%) *N*-(Trifluoracetyl)-3-amino-4-brombenzonitril **154** als blass-gelber Festkörper erhalten. (OM-MH-034, OM-MH-035)

R_F = 0.45 (DCM).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 7.407 (dd, 5-H), 7.764 (d, 6-H), 8.519 (s br, N-H), 8.673 (d, 3-H), ppm.

⁴J_{3,5} = 1.9, ³J_{5,6} = 8.3 Hz.

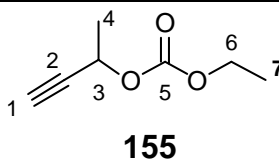
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 113.24 (4-C), 113.49 (CF₃), 117.32 (1-C), 119.16 (CN), 124.94 (3-C), 130.25 (5-C), 133.87 (6-C), 134.47 (2-C), 155.33 (7-C) ppm.

EI-MS: *m/z* (%): 292 (8, [M]⁺), 213 (100, [C₉H₄F₃N₂O]⁺), 196 (92, [C₇H₃OBrN]⁺), 117 (50, [C₇H₅N₂]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): *m/z* ber.: 291.9459
 gef.: 291.94633 ± 0.0004.

IR (KBr): ν = 3303.6 (-NH-, VS), 2918.8 (-CH- Aromat), 2235.7 (-CN VS), 1932.9; 1715.0 (C=O), 1582.0 (-NH-, DS), 1178.0 cm⁻¹.

5.6.8 3-Butin-2-(carbonsäureethylester)-ol **155**



Nach einer Literaturvorschrift^[95] werden 2.47 g (35.18 mmol, 1.0 Äq.) 3-Butin-2-ol **59** und 5.66 mL (70.36 mmol, 2.0 Äq.) Pyridin (abs.) in 40 mL THF (abs.) bei 0°C gelöst. Über einen Zeitraum von 10 Minuten werden 3.35 mL (35.18 mmol, 1.0 Äq.) Chlorameisensäureethylester zugegeben. Hierbei ist eine Trübung der Reaktionsmischung zu verzeichnen. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 17 Stunden nachgerührt. Zum Beenden werden 20 mL einer 1 M HCl-Lösung zugegeben. Nach der Extraktion mit zweimal 20 mL Diethylether werden die vereinigten organischen Phasen mit 30 mL gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet. Die anschließende fraktionierende Destillation im Vakuum (50 mbar, 50°C) liefert 2.88 g (58%) 3-Butin-2-(carbonsäureethylester)-ol **155** als farblose Flüssigkeit. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[95] (OM-MH-024)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.308 (t, 7-H₃), 1.539 (d, 4-H₃), 2.490 (d, 1-H), 4.201 (q, 6-H₂), 5.278 (qd, 3-H) ppm.
⁴J_{1,3} = 2.1, ³J_{3,4} = 6.6, ³J_{6,7} = 7.2 Hz.

5.6.9 Versuchte Herstellung von 6-Cyano-2-vinylindol **102**

Variante 1:

Nach AAV 7 werden 250 mg (0.85 mmol) *N*-(Trifluoracetyl)-3-amino-4-brombenzonitril **154**, 6 mg (0.012 mmol) Bis-(Triphenylphosphin)palladium(II)chlorid, sowie 3 mg (0.012 mmol) Kupfer(I)-iodid in 2.5 mL DMAc (abs.) gelöst und mit 5 mL Triethylamin versetzt. Die Suspension wird für 15 Minuten gerührt und anschließend werden langsam 158 mg (1.11 mmol) 3-Butin-2-(carbonsäureethylester) **155** zugetropft. Es kann mittels GC/MS, sowie EI-MS (S. 263) keine Produktbildung in der Reaktionsmischung nachgewiesen werden. (OM-MH-037)

Variante 2:

Nach AAV 7 werden 250 mg (1.268 mmol) 3-Amino-4-brombenzonitril **106**, 9 mg (0.019 mmol) Bis-(Triphenylphosphin)palladium-(II)-chlorid, sowie 4 mg (0.019 mmol) Kupfer(I)-iodid in 2.5 mL DMAc (abs.) gelöst und mit 5 mL Triethylamin versetzt. Die Suspension wird für 15 Minuten gerührt und anschließend werden langsam 235 mg (1.65 mmol) 3-Butin-2-

(carbonsäureethylester) **155** zugetropft. Es kann mittels GC/MS, sowie EI-MS (S. 264) keine Produktbildung in der Reaktionsmischung nachgewiesen werden. (OM-MH-036)

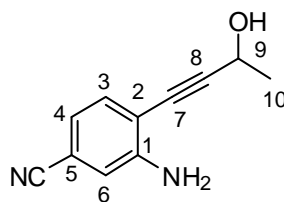
Variante 3:

In Anlehnung an AAV 7 werden in einem 10 mL-Mikrowellengefäß 250 mg (1.27 mmol) 3-Amino-4-brombenzonitril **106**, 9 mg (0.019 mmol) Bis-(Triphenylphosphin)palladium-(II)-chlorid, sowie 4 mg (0.019 mmol) Kupfer-(I)-iodid in 2.5 mL DMF (abs.) aufgenommen und mit 2.5 mL Triethylamin versetzt. Das Gemisch wird für 15 Minuten gerührt und anschließend werden tropfenweise 235 mg (1.65 mmol) 3-Butin-2-(carbonsäureethylester) **155** hinzugegeben. Das Gefäß wird versiegelt und anschließend im Mikrowellenofen für zwei Stunden auf 120°C (2 Bar) geheizt. Die Umsatzkontrolle mittels Dünnschichtchromatographie zeigt immer noch Edukt. Es werden 10 mg (0.021 mmol) des Bis-(Triphenylphosphin)-palladium-(II)-chlorids nachdosiert und anschließend erneut im Mikrowellenofen für zwei Stunden auf 120°C (2 Bar) geheizt. Die anschließende Analytik mittels GC/MS (S. 265) zeigt keine Produktbildung. (OM-MH-039)

Variante 4:

Nach AAV 3 werden 2.50 g (12.68 mmol) 3-Amino-4-brombenzonitril **106**, 270 mg (0.25 mmol) Pd/C, 400 mg (1.52 mmol) Triphenylphosphin, 145 mg (0.76 mmol) Kupfer(I)iodid und 3.43 g (38.07 mmol) 2-Amino-2-methyl-1-propanol **168** in 40 mL Wasser suspendiert und eine Stunde bei 25°C gerührt. Nach der Zugabe von 4.04 g (31.72 mmol) 3-Butin-2-ol **59** wird die Reaktionsmischung auf 80°C erwärmt und für 72 Stunden gerührt. Die flash-säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EE, 1:2) liefert 970 mg (41%) des nicht-zyklisierten 3-Amino-4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzonitril **158** (Analytik siehe Variante 5), jedoch nicht das gewünschte Produkt **102**. (OM-375)

Variante 5:



158

Nach AAV 3 werden 1.00 g (3.41 mmol) *N*-(Trifluoracetyl)-3-amino-4-brombenzonitril **154**, 107 mg (0.41 mmol) Triphenylphosphan, 40 mg (0.21 mmol) Kupfer-(I)-iodid, 922 mg (10.24 mmol) 2-Amino-2-methyl-1-propanol und 73 mg (0.07 mmol) 10% Palladium auf Kohle in Wasser suspendiert. Nach der Zugabe von 1.135 ml (55%ig; 8.53 mmol) 3-Butin-2-ol wird für 20 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (PE/EE 1:2 auf PE/EE 1:4) werden 470 mg (74%) 3-Amino-4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzonitril **158** als orangener Feststoff erhalten. (OM-370)

$R_F = 0.46$ (PE/EE 1:4).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 300 K): $\delta = 1.398$ (d, 10- H_3), 4.639 (dq, 9-H), 5.467 (d, OH), 4.812 (d, 9-H), 5.796 (s br, NH_2), 6.858 (dd, 4-H), 7.015 (d, 6-H), 7.245 (d, 3-H) ppm.
 $^3J_{3,4} = 7.9$, $^4J_{4,6} = 1.7$, $^2J_{9,\text{OH}} = 5.3$, $^3J_{9,10} = 6.4$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , 300K): $\delta = 24.45$ (10-C), 56.91 (9-C), 78.11 (7-C), 101.49 (8-C), 110.37 (2-C), 111.15 (5-C), 115.97 (6-C), 118.44 (4-C), 119.02 (CN), 132.27 (3-C), 149.79 (1-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 186 (100, $[\text{M}]^+$), 171 (48, $[\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}]^+$), 168 (65, $[\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2]^+$), 153 (50, $[\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_2]^+$), 143 (44, $[\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}]^+$), 142 (62, $[\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2]^+$), 116 (64, $[\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 186.0793
gef.: 186.0784 ± 0.0009 .

IR (KBr): $\nu = 3363.2$ (N-H, VS), 2924.4 (=C-H VS), 2223.5 (-CN VS), 1635.0 (- NH_2 , DS), 1552.9; 1503.2 (C=C, VS), 1267.1 (C-N, VS) cm^{-1} .

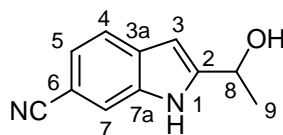
$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$ (186.08)	ber.:	C 70.95	H 5.41	N 15.04
	gef.:	C 70.66	H 5.41	N 14.73

Variante 6:

Nach AAV 3 werden 1.0 g (5.07 mmol) 3-Amino-4-brombenzonitril **106**, 108 mg (0.10 mmol) Pd/C, 160 mg (0.61 mmol) Triphenylphosphin, 58 mg (0.31 mmol) Kupfer(I)iodid, 1.37 g (15.22 mmol) 2-Amino-2-methyl-1-propanol **168** in 15 mL Wasser suspendiert und eine

Stunde bei 25°C gerührt. Nach der Zugabe von 1.80 g (12.69 mmol) 3-Butin-2-(carbonsäureethylester) **155** wird die Reaktionsmischung auf 80°C erwärmt und für 72 Stunden gerührt. Die flash-säulenchromatographische Aufreinigung (PE/EE, 1:2) liefert neben 350 mg (35%) des reisolierten Edukts auch 70 mg (7.5%) des 6-Cyano-2-(2-hydroxyethyl)indol **157**. (OM-376)

$R_F = 0.26$ (PE/EE 1:1).



157

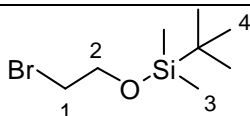
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6 , 300 K): δ = 0.623 (d, 9-H), 4.101 (m, 8-H), 5.577 (m, 3-H), 6.432 (dd, 4-H), 6.778 (d, 5-H), 6.921 (m, 7-H), 10.684 (br, NH) ppm.

$^4J_{4,5} = 8.3$, $^3J_{3,4} = 1.5$, $^3J_{8,9} = 1.5$ Hz.

Variante 7:

Nach einer Literaturvorschrift^[140] werden unter Schutzgas 400 mg (1.09 mmol, 1.00 Äq.) *N*-Boc-6-Cyano-2-iodindol **103**, 291 mg (2.17 mmol, 2.00 Äq.) Kalium-trifluorvinylborat **252**, 7 mg (0.02 mmol, 0.02 Äq.) PdCl₂, 17 mg (0.06 mmol, 0.06 Äq.) Triphenylphosphan und 1.06 g (3.26 mmol, 3.00 Äq.) Cs₂CO₃ in 10 ml MeCN (abs.) suspendiert. Die Mischung wird für 96 Stunden auf 60°C erwärmt. Zum Beenden der Reaktion wird über Celite filtriert und mit 20 ml MeCN nachgespült. Das Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockne eingedunstet und anschließend in 100 ml DCM aufgenommen. Die organische Phase wird zweimal mit 30 ml H₂O gewaschen und anschließend über MgSO₄ getrocknet. Nach Trocknung im Vakuum verbleibt das Rohprodukt. Die $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchung liefert keinen Hinweis auf eine Produktbildung. (OM-691)

5.6.10 2-Bromo-1-*tert*-butyldimethylsiloxyethans **190**



190

Nach einer Literaturvorschrift^[105] werden 2.26 g (18.09 mmol, 1.0 Äq.) 2-Bromethanol **193**, 3.00 g (19.90 mmol, 1.1 Äq.) *tert*-Butyldimethylsilylchlorid, 2.01 g (19.90 mmol, 1.1 Äq.)

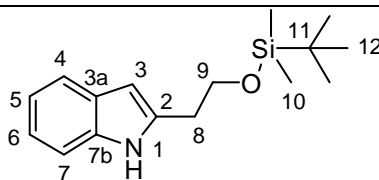
Triethylamin (abs.) und 11 mg (0.09 mmol, 0.005 Äq.) DMAP in 15 ml DCM (abs.) bei Raumtemperatur vorgelegt. Die Reaktionsmischung wird für 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird die Reaktionssuspension mit 10 ml Wasser versetzt. Die Phasen werden separiert und die wässrige zweimal mit 5 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml gesättigter NaCl Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Im Vakuum wird bis zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird *via* Flash-Säulenchromatographie (PE/ET 95:5) aufgereinigt. Es werden 4.33 g (82%) 2-Bromo-1-*tert*-butyldimethylsiloxyethan **190** in Form eines farblosen Öls isoliert. Die spektroskopischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein.^[105] (OM-IR-001)

$R_F = 0.55$ (PE/ET = 9:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.089 (s, 3-H₆), 0.907 (s, 4-H₉), 3.393 (t, 1-H₂), 3.891 (t, 2-H₂) ppm.

³J_{1,2} = 6.6 Hz.

5.6.11 2-(2-(*Tert*-butyldimethylsilyloxy)-1*H*-indol **194**



194

Gemäß einem Protokoll nach *Bach et al.*^[104] werden 120 mg (1.02 mmol, 1.0 Äq.) Indol **43**, 283 mg (2.05 mmol, 2.0 Äq.) Kaliumcarbonat, 60 mg (0.21 mmol, 0.1 Äq.) Bis(acetonitril)dichlorpalladium-(II) sowie 193 mg (2.05 mmol, 2.0 Äq.) Norbornen vorgelegt. Es werden anschließend 5 ml einer 0.5 M Lösung aus Wasser in DMAc hinzugefügt. Nach dem Entgasen werden über 500 mg (2.10 mmol, 2.05 Äq.) 2-Bromo-1-*tert*-butyldimethylsilyloxyethan **190** hinzugespritzt und für 14 Stunden auf 70°C erhitzt. Zum Beenden der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 10 ml Diethylether versetzt und über Cellite filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der erhaltene braune ölige Rückstand wird *via* Flash-Säulenchromatographie (PE/EE = 40:1) aufgereinigt. Es werden 43 mg (15 %) 2-(2-(*Tert*-butyldimethylsilyloxy)-1*H*-indol **194** eines gelben Feststoffes als Produkt erhalten. Die analytischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. (OM-IR-002)

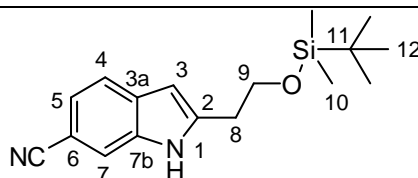
$R_F = 0.27$ (DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300K): $\delta = 0.098$ (s, 10- H_6), 0.972 (s, 12- H_9), 2.982 (t, 8- H_2), 3.944 (t, 9- H_2), 6.242 (dd, 3- H), 7.069 (dd, 6- H), 7.126 (ddd, 5- H), 7.295 (dd, 4- H), 7.544 (d, 7- H), 8.648 (br, NH) ppm.

$^3J_{8,9} = 5.8$, $^3J_{4,5} = 8.0$, $^3J_{5,6} = 7.1$, $^4J_{4,6} = 1.9$, $^4J_{4,3} = 1.0$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300K): $\delta = -5.27$ (10-C), 18.37 (12-C), 26.10 (11-C), 31.33 (8-C), 63.26 (C-9), 99.88 (3-C), 110.51 (4-C), 119.55 (6-C), 119.93 (7-C), 121.11 (5-C), 128.52 (3a-C), 136.09 (7b-C), 138.36 (2-C) ppm.

5.6.12 2-(2-(*Tert*-butyldimethylsilyloxy)-1*H*-indol-6-carbonitril **189**



189

In Orientierung an ein Protokoll nach *Bach et al.*^[104] werden 1.46 g (10.27 mmol, 1.0 Äq.) 6-Cyanoindol **38**, 2.84 g (20.54 mmol, 2.0 Äq.) Kaliumcarbonat, 235 mg (1.03 mmol, 0.1 Äq.) Palladium-(II)acetat sowie 1.93 g (20.54 mmol, 2.0 Äq.) Norbornen vorgelegt. Es werden anschließend 50 ml einer 0.5 M Lösung aus Wasser in DMAc hinzugefügt. Nach dem Entgasen werden 5.04 g (21.05 mmol, 2.05 Äq.) 2-Bromo-1-*tert*-butylsilyloxyethan **190** hinzugespritzt und für 14 Stunden auf 70°C erhitzt. Zum Beenden der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 100 ml Diethylether versetzt und über Cellite filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der erhaltene braune ölige Rückstand wird *via* Flash-Säulenchromatographie (PE/EE = 4:1 auf 1:1) aufgereinigt. Es werden 2.72 g (88%) 2-(2-(*Tert*-butyldimethylsilyloxy)-1*H*-indol-6-carbonitril **189** eines gelben Feststoffes als Produkt erhalten. (OM-IR-006)

$R_F = 0.43$ (PE/ET = 1:2).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300K): $\delta = 0.097$ (s, 12- H_9), 0.963 (s, 10- H_6), 3.006 (t, 8- H_2), 3.958 (t, 9- H_2), 6.316 (dd, 3- H), 7.296 (dd, 5- H), 7.564 (d, 4- H), 7.607 (ddd, 7- H), 9.091 (br, NH) ppm.

$^3J_{8,9} = 5.3$ Hz, $^3J_{5,7} = 1.4$, $^3J_{4,5} = 8.2$, $^5J_{3,7} = 1.1$, $^5J_{4,7} = 0.7$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300K): $\delta = -5.31$ (10-C), 18.31 (11-C), 26.05 (12-C), 31.12 (8-C), 62.73 (9-C), 100.96 (3-C), 103.27 (6-C), 115.19 (7-C), 120.57 (4-C), 121.10 (CN), 122.76 (5-C), 131.84 (3a-C), 134.79 (7b-C), 142.91 (2-C) ppm.

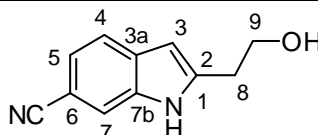
EI-MS: m/z (%): 300 (4, $[\text{M}]^+$), 243 (100, $[\text{M}-t\text{-Bu}]^+$), 169 (8, $[\text{M}-\text{TBDMS}]^+$), 140 (2, $[\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_2]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 300.1658
gef.: 300.16201 ± 0.0038 .

IR (KBr): $\nu = 3289.1$ (-NH, VS), 2930.3; 2855.2 (-CH₂-, VS), 2223.1 (-CN, VS), 1464.3 (-CH₂-, DS) cm^{-1} .

$\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{OSi}$ (300.47)	ber.:	C 67.95	H 8.05	N 9.32
	gef.:	C 67.89	H 8.07	N 9.23.

5.6.13 2-(2-Hydroxyethyl)-1*H*-indol-6-carbonitril **192**



192

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[106] werden 307 mg (1.02 mmol, 1.0 Äq.) 2-(2-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-1*H*-indol-5-carbonitril **189** in 20 ml THF gelöst und mit 3.23 g (10.23 mmol, 10.0 Äq.) TBAF als 1 M Lösung in THF versetzt. Es wird bei Raumtemperatur für zwei Stunden gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird in 50 ml Ether aufgenommen und mit 30 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Die Phasen werden separiert und die organische Phase wird zweimal mit 15 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Zur weiteren Aufreinigung wird das Rohprodukt flash-säulenchromatographisch aufgetrennt, es werden 79 mg (41%) 2-(2-Hydroxyethyl)-1*H*-indol-6-carbonitril **192** eines leicht braunen Feststoffes erhalten. (OM-IR-004)

R_F = 0.11 (PE/EE = 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300K): δ = 2.914 (dt, 8-H₂), 3.811 (t, 9-H₂), 6.232 (d, 3-H), 7.147 (dd, 5-H), 7.445 (d, 4-H), 7.546 (ddd, 7-H) ppm.

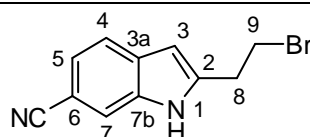
³J_{8,9} = 6.4, ⁴J_{5,7} = 1.4, ³J_{4,5} = 8.2, ⁵J_{3,7} = 0.8, ⁵J_{4,7} = 0.7, ³J_{9,OH} = 0.6 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300K): δ = 31.24 (8-C), 61.22 (9-C), 100.54 (3-C), 102.05 (6-C), 115.37 (7-C), 120.19 (4-C), 121.21 (CN), 122.11 (5-C), 132.04 (3a-C), 134.94 (C-7b), 142.07 (2-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 186 (8, [M]⁺), 169 (8, [M-OH]⁺), 155 (8, [M-CH₂OH]⁺), 74 (40, [Benzol]⁺).

ESI-MS: m/z (%): 186.1 ([M-H]⁺).

5.6.14 2-(2-Bromethyl)-1*H*-indol-6-carbonitril **191**



191

Nach einer Literaturvorschrift^[104] werden 79 mg (0.42 mmol, 1.0 Äq.) 2-(2-Hydroxyethyl)-1*H*-indol-6-carbonitril **192** und 281 mg (0.85 mmol, 2.0 Äq.) Tetrabrommethan in 3 ml DCM (abs.) gelöst und auf 0°C gekühlt. Parallel dazu werden 445 mg (1.70 mmol, 4.0 Äq.) Triphenylphosphin in 6 ml DCM gelöst, langsam zur Reaktionslösung hinzugegeben und für 16 Stunden nachgerührt. Zum Beenden der Reaktion wird mit 10 ml Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase zweimal mit 10 ml Wasser und 10 ml gesättigter NaCl Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird im Vakuum bis zur Trockne eingedunstet und per Flash-Säulenchromatographie (DCM/MeOH 99:1 auf 8:2) gereinigt. Es werden 36 mg (34%) 2-(2-Bromethyl)-1*H*-indol-6-carbonitril **191** als gelb-brauner Feststoff erhalten. (OM-IR-005)

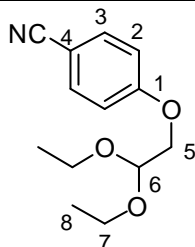
R_F = 0.46 (DCM/MeOH 9:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃/MeOH-d₄, 300K): δ = 3.004 (t, 8-H₂), 3.934 (t, 9-H₂), 6.311 (d, 3-H), 7.247 (dd, 5-H), 7.529 (d, 4-H), 7.605 (ddd, 7-H), 9.660 (br, NH) ppm.

³J_{8,9} = 5.7, ⁴J_{5,7} = 1.4, ³J_{4,5} = 8.2, ⁵J_{3,7} = 0.8, ⁵J_{4,7} = 0.7 Hz.

EI-MS: m/z (%): 248 (4, $[M]^+$), 168 (8, $[C_{11}H_8N_2]^+$), 155 (24, $[C_{10}H_7N_2]^+$), 142 (100, $[C_9H_6N_2]$), 115 (48, $[C_8H_5N]^+$).

5.6.15 4-(2,2-Diethoxyethoxy)-benzonitril **214**



214

In Orientierung an eine Literaturvorschrift^[34] werden 505 mg (4.2 mmol, 1.0 Äq.) 4-Hydroxybenzonitril **83** und 812 mg (5.9 mmol, 1.4 Äq.) K_2CO_3 in 16 ml DMF unter Rühren suspendiert. Nach 45 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 0.93 ml (5.9 mmol, 1.4 Äq.) 2-Brom-1,1-diethoxyethan **60** zugefügt und für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die zuvor trübe Mischung verfärbt sich dabei gelb-braun. Zum Beenden der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 30 ml Wasser versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige dreimal mit 30 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Es verbleiben 2.33 g einer bräunlichen Lösung als Rohprodukt. Weitere Aufreinigung erfolgt *via* Flash-Säulenchromatographie (EE/PE = 1:6). Es werden 930 mg (94%) 4-(2,2-Diethoxyethoxy)-benzonitril **214** als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten. (OM-CV-001)

$R_F = 0.53$ (EE/PE = 1:2).

1H -NMR ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K): δ = 1.228 (t, 8- H_6), 3.685 (ddq, 7- H_4), 4.028 (d, 5- H_2), 4.816 (t, 6- H), 6.960 (d, 2- H_2), 7.560 (d, 3- H_2) ppm.

$^3J_{7,8} = 7.0$, $^2J_{7,7} = 9.4$, $^3J_{5,6} = 5.2$, $^3J_{2,3} = 9.0$ Hz.

^{13}C -NMR ($CDCl_3$, 125 MHz, 300 K): δ = 15.40 (8-C), 63.04 (7-C), 68.92 (5-C), 100.37 (6-C), 104.43 (4-C), 115.50 (2-C), 119.31 (CN), 134.05 (3-C), 161.98 (1-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 236 (4, $[M]^+$), 190 (4, $[C_{11}H_{12}O_2N]^+$), 144 (50, $[C_9H_6ON]^+$), 132 (24, $C_8H_6ON]^+$), 103 (100, $[C_5H_{11}O_3]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 235.1208
gef.: 235.12107 ± 0.0003 .

IR (Film): $\nu = 2976.6$ (CH-Aromat/ Aliphat), 2930.0 (CH-Aromat/ Aliphat), 2225.1 (CN), 1605.7 (Ringschwingung Aromat), 1509.0 (Ringschwingung Aromat), 1260.0 (Acetal), 834.4 (1,4-Disubstituierter Aromat) cm^{-1} .

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ (235.12)	ber.:	C 66.36	H 7.28	N 5.95
	gef.:	C 66.20	H 7.12	N 5.99.

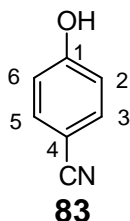
5.6.16 Versuche zur Zyklisierung von 4-(2,2-Diethoxyethoxy)-benzonitril **214**

Variante 1:

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[117] werden 1.00 g 84%ige PPA unter starkem Rühren in 25 ml Toluol gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 910 mg (3.847 mmol, 1.0 Äq.) des 4-(2,2-Diethoxyethoxy)-benzonitrils **214**. Die Reaktionslösung wird für 24 Stunden auf 110°C erhitzt. Zum Beenden der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach der Zugabe von 300 ml EE wird zweimal mit 100 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die braune organische Phase wird im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es verbleiben 241 mg braunes Öl. Die weitere Aufreinigung erfolgt *via* Flash-Säulenchromatographie (PE/EE auf 1:1) und liefert 20 mg (4%) 4-Hydroxybenzonitril **83**, es ist keine Produktbildung nachweisbar. (OM-CV-011)

Nebenprodukt:

4-Hydroxybenzonitril **83**



$R_F = 0.29$ (EE/PE = 1:2), 0.52 (Ether).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 6.842 (br. s, OH), 6.943 (d, 3- H_2), 7.551 (d, 2- H_2) ppm.

$^3J_{2,3}$ = 8.9 Hz.

IR (Film): ν = 3293.4 (Ar-OH), 2230.4 (CN), 1609.7 (Ringschwingung Aromat), 1511.6 (Ringschwingung Aromat), 838.9 (1,4-Disubstituierter Aromat) cm^{-1} .

EI-MS: m/z (%): 119 (100, $[\text{M}]^+$), 102 (4, $[\text{M-OH}]^+$).

Variante 2:

In Modifikation einer Literaturvorschrift^[34] werden 1.91 g (8.12 mmol, 1.0 Äq.) 4-(2,2-Diethoxyethoxy)-benzonitril **214** in 25 ml Eisessig unter Rühren gelöst. Die Lösung wird auf 100°C erhitzt und für 22 Stunden gerührt. Die zuvor farblose Mischung färbt sich dabei gelb. Zum Beenden der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit gesättigter Na_2CO_3 neutralisiert und mit insgesamt 20 ml Ether zweimal extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, wodurch 911 mg (78%) eines gelben Öls erhalten werden. Die weitere Aufreinigung erfolgt *via* Flash-Säulenchromatographie (PE/EE auf 1:1). Es werden 446 mg (46%) 4-Hydroxybenzonitril **83** als farbloser Feststoff isoliert, allerdings kein Produkt. (OM-CV-014)

Nebenprodukt:

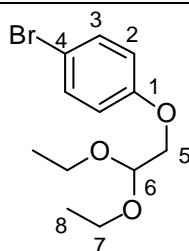
4-Hydroxybenzonitril 83 (Analytik siehe Variante 1)

Variante 3:

In Anlehnung einer Literaturvorschrift^[167] werden 680 mg (5.10 mmol, 1.2 Äq.) AlCl_3 in 5 ml DCM (abs.) unter Rühren suspendiert. Die Zugabe von 1.00 g (4.25 mmol, 1.0 Äq.) 4-(2,2-Diethoxyethoxy)-benzonitril **214** in 10 ml DCM (abs.) erfolgt innerhalb einer Stunde bei 0°C. Es wird für 17 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt, wobei sich die Mischung hellbraun färbt. Eine dünnschichtchromatographische Kontrolle zeigt unvollständigen Umsatz, weshalb weitere 3.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt wird. Zum Beenden der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und die schwarze Suspension auf 200 ml Eis-Wasser gegossen.

Abgeschiedenes Al_2O_3 wird mit 1 ml konz. HCl-Lösung aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch dreimal mit insgesamt 90 ml DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zuerst mit 30 ml Wasser, dann mit 30 ml 2%iger NaOH-Lösung und zuletzt mit nochmals 30 ml Wasser gewaschen. Die dunkelbraune organische Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet und unter reduziertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Es verbleiben 744 mg braunes Öl. *Via* MPLC lassen sich 100 mg (10%) **83** reisolieren. Eine Produktbildung kann nicht nachgewiesen werden. (OM-CV-016)

5.6.17 4-Bromphenol-1,1-diethoxyethanether **216**



216

In Orientierung an eine im Arbeitskreis etablierte Methode^[34] werden 10.00 g (56.0 mmol, 1.0 Äq.) 4-Bromphenol **57** mit 10.85 g (78.4 mmol, 1.4 Äq.) K_2CO_3 , vorgelegt und in 160 ml DMF suspendiert. Nach 100 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 12.5 ml (78.4 mmol, 1.4 Äq.) 2-Brom-1,1-diethoxyethan **60** zugegeben und das Gemisch für fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt. Zum Beenden der Reaktion wird die nunmehr rot-braune Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 100 ml Wasser versetzt. Es wird viermal mit 100 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO_4 getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Man erhält eine braune Flüssigkeit die anschließend unter Drehschiebervakuum (1 mbar, 132-135°C) destilliert wird. Man erhält 15.98 g (99%) 4-Bromphenol-1,1-diethoxyethanether **216** als klare Flüssigkeit^[168]. (OM-TW-001.1)

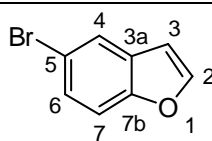
$R_F = 0.32$ (PE/EE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300K): $\delta = 1.236$ (t, 8/8'- H_6), 3.588-3.790 (m, 7/7'- H_4), 3.964 (d, 5- H_2), 4.809 (t, 6- H), 6.794 (d, 2- H_2), 7.352 (d, 3- H_2) ppm.

$^3J_{8,7} = 7.1$, $^4J_{5,6} = 5.3$, $^3J_{3,4} = 9.0$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300K): $\delta = 15.32$ (8/8'-C), 62.74 (7/7'-C), 68.82 (5-C), 100.43 (6-C), 113.21 (4-C), 116.52 (2-C), 132.25 (3-C), 157.76 (C-1) ppm.

5.6.18 5-Brombenzofuran **215**



215

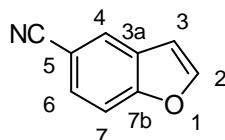
In Anlehnung an die Literaturvorschrift^[117] werden 6.55 g (22.66 mmol, 1.0 Äq.) Polyphosphorsäure (84 %ig) in 50 mL Toluol bei Raumtemperatur gelöst. Über einen Tropftrichter erfolgt die Zugabe von 6.55 g (22.66 mmol; 1.0 Äq.) 4-Bromphenol-1,1-diethoxyethanether **216** gelöst in 120 mL Toluol innerhalb von 30 Minuten. Anschließend wird die Reaktionsmischung für 24 Stunden auf 70 °C erhitzt. Zum Beenden der Reaktion wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 100 mL Essigester versetzt und dreimal mit insgesamt 400 mL Wasser extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum verbleiben 6.18 g einer braunen Flüssigkeit zurück. Zur Aufreinigung des Rohprodukts wird eine Destillation bei 70 °C und 2 mbar durchgeführt. Die Produktfraktion liefert 3.61 g (81%) des 5-Brombenzofurans **215** als gelbe Flüssigkeit. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur. (OM-CV-021)

$R_F = 0.57$ (PE/EE 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3 , 300K): $\delta = 6.720$ (dd, 3-H), 7.390-7.405 (m, 4/7- H_2), 7.621 (d, 2-H), 7.731 (dd, 6-H) ppm.

$^3J_{2,3} = 2.2$, $^4J_{4,6} = 1.6$, $^4J_{3,7} = 0.7$ Hz.

5.6.19 5-Cyanobenzofuran **101**



101

Nach AAV 1 werden 4.46 g (10.56 mmol) Kaliumhexacyanoferrat, 3.75 g (35.20 mmol) Natriumcarbonat, 6.94 g (35.22 mmol) 5-Brombenzofuran **215** und 635 mg (2.11 mmol, 0.06 Äq.) Palladium-(II)-chlorid in 87 ml DMF suspendiert. Es wird für sechs Tage bei 107°C gerührt. Nach flash-säulenchromatographischer Trennung (PE/EE 5:1) werden 3.48 g (68%) 5-Cyanobenzofuran **101** als gelber Feststoff gewonnen. (OM-TW-005.1)

$R_F = 0.37$ (PE/EE 4:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300K): $\delta = 6.845$ (dd, 3-H), 7.570-7.585 (m, 4/7- H_2), 7.745 (d, 2-H), 7.950 (dd, 6-H) ppm.

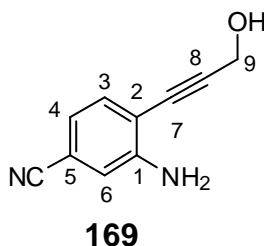
$^4J_{7,3} = 0.4$, $^3J_{2,3} = 2.2$, $^4J_{6,4} = 1.2$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300K): $\delta = 106.72$ (3-C), 106.90 (5-C), 112.75 (7-C), 119.51 (CN), 126.48 (4-C), 128.07 (6-C), 128.20 (3a-C), 147.26 (2-C), 156.68 (7b-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 143 (100, $[\text{M}]^+$), 144 (8, $[\text{M}+\text{H}]^+$), 115 (27, $[\text{C}_8\text{H}_5\text{N}]^+$), 88 (8, $[\text{C}_7\text{H}_4]^+$).

$\text{C}_9\text{H}_5\text{NO}$ (143.04)	ber.:	C 75.52	H 3.52	N 9.79
	gef.:	C 75.66	H 3.70	N 9.47.

5.6.20 3-Amino-4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzonitril **169**



Nach AAV 3 werden mit 1.00 g (5.08 mmol) 3-Amino-4-brombenzonitril **106**, 159 mg (0.61 mmol) Triphenylphosphan, 59 mg (0.31 mmol) Kupfer-(I)-iodid, 1.37 g (15.23 mmol) 2-Amino-2-methyl-1-propanol und 108 mg (0.11 mmol) 10% Palladium auf Kohle in Wasser suspendiert. Nach der Zugabe von 0.75 ml (12.69 mmol) Propargylalkohol wird für 20 Stunden auf 80°C erhitzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (PE/EE 6:1) werden 402 mg (46%) 3-Amino-4-(3-hydroxyprop-1-ynyl)benzonitril **169** als orangener Feststoff erhalten. (OM-GB-002)

$R_F = 0.29$ (PE/EE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 3.734$ (s br, NH_2 , OH), 4.381 (s, 9- H_2), 6.767 (dd, 4-H), 6.844 (d, 6-H), 7.173 (d, 3-H) ppm.

$^4J_{4,6} = 1.6$, $^3J_{3,4} = 7.9$, $^5J_{6,3} = 0.3$ Hz.

^{13}C -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300K): δ = 50.60 (9-C), 80.12 (7-C), 96.34 (8-C), 111.78 (2-C), 112.07 (5-C), 116.79 (6-C), 118.89 (CN), 120.23 (4-C), 132.57 (3-C), 148.63 (1-C) ppm.

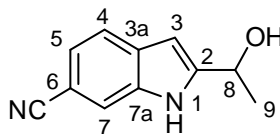
EI-MS: m/z (%): 172 (100, $[\text{M}]^+$), 155 (50, $[\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2]^+$), 143 (44, $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}]^+$), 127 (24, $[\text{C}_7\text{H}_4\text{N}]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 172.0637
gef.: 172.06157 \pm 0.0021.

IR (KBr): ν = 3363.8 (N-H, VS), 2926.1 (=C-H VS), 2222.7 (-CN VS), 1634.1 (-NH₂, DS), 1552.8; 1503.7 (C=C, VS), 1290.3 (C-N, VS) cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (172.06)	ber.:	C 69.76	H 4.68	N 16.27
	gef.:	C 69.75	H 4.61	N 16.20.

5.6.21 2-(1-Hydroxyethyl)-1 *H*-indol-6-carbonitril **157**



157

Variante 1:

Nach AAV 9 werden mit 417 mg (3.71 mmol) Kalium-*tert*-butanolat und 577 mg (3.10 mmol) 3-Amino-4-(3-hydroxybut-1-in-1-yl)benzonitril **158** nach einer Reaktionsdauer von 24 Stunden bei Raumtemperatur 76 mg (16%) 2-(1-Hydroxyethyl)-1 *H*-indol-6-carbonitril **157** als leicht braune Flüssigkeit isoliert. (OM-407)

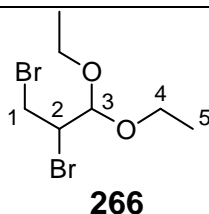
R_F = 0.26 (PE/EE = 1 : 1).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 1.438 (d, 9-H₃), 4.876 (q, 8-H), 6.240 (dd, 3-H), 7.083 (dd, 5-H), 7.412 (dd, 4-H), 7.531 (ddd, 7-H) ppm.

$^5J_{3,7}$ = 0.8, $^3J_{4,5}$ = 8.2, $^3J_{8,9}$ = 6.6, $^4J_{4,7}$ = 0.7, $^4J_{5,7}$ = 1.4 Hz.

Nach AAV 9 werden mit 134 mg (1.12 mmol) Kalium-*tert*-butanolat und 123 mg (0.66 mmol) 3-Amino-4-(3-hydroxybut-1-in-1-yl)benzonitril **158** nach einer Reaktionsdauer von 30 Minuten bei 90°C unter Mikrowellebedingungen 45 mg (37%) 2-(1-Hydroxyethyl)-1 *H*-indol-6-carbonitril **157** als leicht braune Flüssigkeit isoliert. (OM-GB-012)

5.6.22 2,3 Dibrom-1,1-diethoxypropan **266**

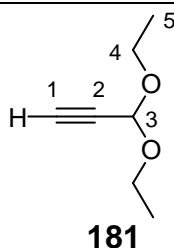


Nach einer Literaturvorschrift von *Le Coq*^[169] werden 11.9 ml (178.37 mmol, 1.0 Äq.) Acrolein vorgelegt und auf 0°C gekühlt. Über einem Zeitraum von 2 Stunden werden 9.17 ml (178.37 mmol, 1.0 Äq.) Brom hinzuge tropft, die Innentemperatur bleibt dabei unter 5°C. Die resultierende rote Lösung wird für 30 Minuten nachgerührt. Im Anschluss werden 32.67 ml (196.21 mmol, 1.1 Äq.) Ethylorthoacetat gelöst in 25 ml Ethanol innerhalb von 20 Minuten hinzuge tropft. Es wird für 72 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Das Produkt wird direkt aus dem Reaktionskolben destilliert. Man erhält 42.99 g (83%) 2,3 Dibrom-1,1-diethoxypropan **266** als gelbe Flüssigkeit. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^[169] (OM-110)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.218 (dt, 5-H₆), 3.556-3.649 (m, 1-H₂), 3.681-3.819 (m, 4-H₄), 4.146 (ddd, 2-H), 4.649(d, 3-H) ppm.

³J_{5,4} = 7.0, ³J_{3,2} = 4.4, ³J_{1,2} = 4.4 Hz.

5.6.23 3,3-Diethoxyprp-1-yn **181**



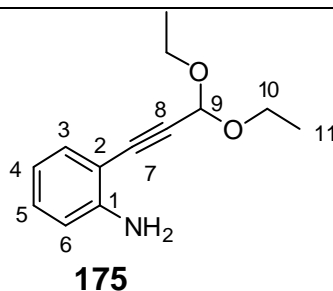
In Modifikation einer Literaturvorschrift von *Le Coq*^[169] werden 100.17 g (295.01 mmol, 2.95 Äq.) Tetrabutylammoniumhydrogensulfat in 20 ml Wasser bei Raumtemperatur gelöst. In diese Gel-artige Masse werden bei 0°C 29.00 g (100.00 mmol, 1.00 Äq.) 2,3 Dibrom-1,1-

diethoxypropan **266** gelöst in 75 ml PE hinzuge tropft. Im Anschluss wird über einem Zeitraum von 15 Minuten eine Lösung aus 59.99 g (1.5 mol, 15.00 Äq.) NaOH in 60 ml Wasser zur Reaktionsmischung hinzuge tropft und für 16 Stunden nachgerührt. Danach wird auf 0°C gekühlt und mit 125 ml 25%iger Schwefelsäure versetzt. Nach Filtration wird die organische Phase abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit jeweils 50 ml PE extrahiert. Die vereinigten org. Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Es verbleiben 4.47 g (35%) 3,3-Diethoxyprop-1-yn **181** als klare Flüssigkeit. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^[169] Das Rohprodukt wird ohne Aufreinigung weiter umgesetzt. (OM-111)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.148 (t, 5-H₆), 2.489 (d, 1-H), 3.505-3.665 (m, 4-H₄), 5.166 (d, 3-H) ppm.

$^3J_{4,5} = 7.1$, $^3J_{1,2} = 1.8$ Hz.

5.6.24 2-(3,3-diethoxyprop-1-yn)anilin **175**



Nach AAV 8 werden 500 mg (2.28 mmol) 2-Iodanilin, 351 mg (2.74 mmol) 3,3-Diethoxyprop-1-yn **181**, 14 mg (0.045 mmol) PdCl₂, 24 mg (0.091 mmol) Triphenylphosphin und 5 mg (4.35 mmol) Kupfer(I)-iodid in 10 mL Triethylamin (abs.) gelöst. Es wird für 19 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Flash-Säulenchromatographie (PE/EE 8:2) werden 384 mg (77%) 2-(3,3-diethoxyprop-1-yn)anilin **175** als braune Flüssigkeit erhalten. (OM-671)

$R_F = 0.40$ (PE/EE = 2 : 1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.267 (t, 11-H₆), 3.688-3.815 (m, 10-H₄), 4.214 (s br, NH₂), 5.527 (s, 9-H), 6.656 (dd, 6-H), 6.671 (d, 4-H), 7.117 (ddd, 5-H), 7.293 (ddd, 3-H) ppm.

$^3J_{10,11} = 7.1$, $^5J_{3,6} = 0.4$, $^4J_{3,5} = 1.6$, $^3J_{5,4} = 8.2$, $^3J_{5,6} = 7.5$, $^3J_{3,4} = 7.7$, $^4J_{6,4} = 1.1$ Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 15.28 (11-C), 61.09 (10-C), 82.28 (7-C), 89.81 (8-C), 92.09 (9-C), 106.58 (2-C), 114.53 (6-C), 117.96 (4-C), 130.27 (5-C), 132.60 (3-C), 148.34 (1-C) ppm.

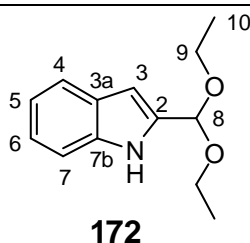
EI-MS: m/z (%): 219 (26, $[\text{M}]^+$), 174 (100, $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}]^+$), 173 (76, $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}]^+$), 158 (16, $[\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}]^+$), 145 (44, $[\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}]^+$), 129 (68, $[\text{C}_9\text{H}_5\text{O}]^+$), 116 (10, $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}]^+$), 89 (24, $[\text{C}_7\text{H}_4]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 219.1259
gef.: 219.12857 ± 0.0027 .

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ (219.13)	ber.:	C 71.21	H 7.81	N 6.39
	gef.:	C 70.56	H 7.54	N 6.21.

IR (Film): ν = 3371.8 (N-H, VS), 2977.1; 2886.1 ($-\text{CH}_2$, VS), 2218.2 ($-\text{CC}-$, VS), 1614.2 ($-\text{NH}_2$, DS), 1487.5; 1455.5 ($\text{C}=\text{C}$, VS), 1267.1 ($\text{C}-\text{N}$, VS) cm^{-1} .

5.6.25 2-Diethoxymethyl-1*H*-indol **172**



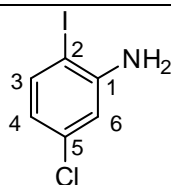
Nach AAV 9 werden mit 238 mg (2.12 mmol) Kalium-*tert*-butanolat und 357 mg 2-(3,3-Diethoxy-prop-1-ynyl)-anilin **175** (1.63 mmol) nach einer Reaktionsdauer von 6 Tagen bei Raumtemperatur 35 mg (9.8%) 2-Diethoxymethyl-1*H*-indol **172** als leicht braune Flüssigkeit isoliert. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur^[100]. (OM-CK-006)

R_F = 0.63 (PE/EE = 2 : 1).

^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 1.251 (t, 10- H_6), 3.526-3.758 (m, 9- H_4), 5.750 (d, 8-H), 6.523 (d, 3-H), 7.129 (m, 5-H/6-H), 7.349 (d, 7-H), 7.595 (d, 4-H) ppm.

$^4J_{3,8} = 1.0$, $^3J_{10,9} = 7.1$, $^3J_{5,4} = 7.8$, $^3J_{6,7} = 8.0$ Hz.

5.6.26 5-Chlor-2-iodanilin **179**



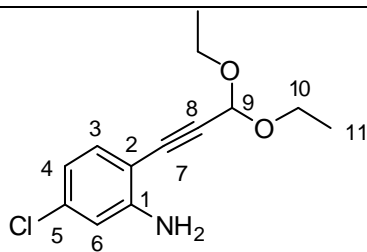
179

Nach einer Literaturvorschrift^[170] werden 2.5 ml (23.28 mmol, 1.0 Äq.) 3-Chloranilin und 5.50 g (24.45 mmol, 1.05 Äq.) NIS in 25 ml Eisessig bei Raumtemperatur gelöst und für 48 Stunden gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird das Reaktionsvolumen auf 5 ml eingengt und mit EE und PE zum Fällern des Succinimids versetzt. Nach Filtration wird das Filtrat zweimal mit jeweils 100 ml einer 1M NaOH Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Als Rohprodukt wird ein dunkles Öl erhalten, welches in siedendem PE gelöst wird. Beim Abkühlen fällt ein dunkler Feststoff aus. Nach Filtration werden 2.81 g (48%) 5-Chlor-2-iodanilin **179** erhalten. Die Spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^[170] (OM-105)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 3.075 (s br, NH₂), 6.285 (dd, 4-H), 6.776 (d, 6-H), 7.462 (d, 3-H) ppm.

³J_{3,4} = 8.5, ⁴J_{4,6} = 2.6 Hz.

5.6.27 5-Chlor-2-(3,3-diethoxyprop-1-ynyl)anilin **176**



176

Nach AAV 8 werden mit 1.00 g (3.95 mmol) 5-Chlor-2-iodanilin **179**, 607 mg (4.73 mmol) 3,3-Diethoxyprop-1-in, 24 mg (0.08 mmol) PdCl₂, 42 mg (0.159 mmol) Triphenylphosphin und 8 mg (0.04 mmol) Kupfer(I)-iodid in 30 mL Triethylamin (abs.) gelöst. Es wird für 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Flash-Säulenchromatographie (PE/EE 9:2; 8:2) werden 836 mg (84%) 5-Chlor-2-(3,3-diethoxyprop-1-ynyl)anilin **176** als orangener Feststoff erhalten. (OM-672)

$R_F = 0.51$ (PE/EE = 1 : 1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 1.263$ (t, 11- H_6), 3.656-3.796 (m, 10- H_4), 4.291 (s br, NH_2), 5.508 (s, 9-H), 6.624 (dd, 4-H), 6.672 (dd, 6-H), 7.199 (d, 3-H) ppm.

$^3J_{10,11} = 7.1$, $^5J_{3,6} = 0.3$, $^3J_{3,4} = 8.2$, $^4J_{6,4} = 2.0$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 15.25$ (11-C), 61.19 (10-C), 81.22 (7-C), 90.69 (8-C), 92.03 (9-C), 105.03 (2-C), 114.18 (6-C), 118.10 (4-C), 133.60 (3-C), 135.99 (5-C), 149.24 (1-C) ppm.

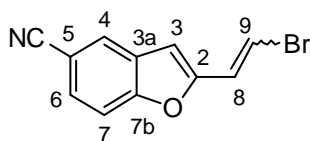
EI-MS: m/z (%): 253 (26, $[\text{M}]^+$), 208 (100, $[\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClNO}]^+$), 180 (54, $[\text{C}_9\text{H}_6\text{NCIO}]^+$), 163 (44, $[\text{C}_9\text{H}_6\text{NCl}]^+$), 117 (10, $[\text{C}_8\text{H}_7\text{N}]^+$), 89 (24, $[\text{C}_7\text{H}_4]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 253.0865
gef.: 253.08784 \pm 0.0013.

IR (KBr): $\nu = 3332.1$ (N-H, VS), 2973.5; 2935.6 ($-\text{CH}_2$, VS), 2225.8 ($-\text{CC}-$, VS), 1633.7 ($-\text{NH}_2$, DS), 1489.3; 1424.4 ($\text{C}=\text{C}$, VS), 1330.9 ($\text{C}-\text{N}$, VS), 1048.9 (Aromat-Cl,) cm^{-1} .

$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{ClO}$ (253.09)	ber.:	C 61.54	H 6.36	N 5.52
	gef.:	C 61.30	H 6.26	N 5.39.

5.6.28 2-(2-Bromvinyl)-benzofuran-5-carbonitril **218**



218

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[171] werden 917 mg (2.10 mmol, 1.2 Äq.) Brommethyltriphenylphosphoniumbromid in 10 ml THF (abs.) bei Raumtemperatur suspendiert. Im Argongegenstrom werden 442 mg (2.10 mmol, 1.2 Äq.) KHMDS (1 M in THF) bei 0°C hinzugefügt und für eine Stunde bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach Kühlung auf -78°C werden 300 mg (1.75 mmol, 1.0 Äq.) 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** gelöst in 8 ml THF (abs.) langsam zu dosiert. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wird für vier Stunden nachgerührt. Zum Beenden wird die Reaktionsmischung mit 10 ml 5%iger NaHCO_3 -Lösung versetzt. Die Mischung wird zweimal mit 50 ml DCM extrahiert. Die org.

Phase wird über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Das erhaltene Rohprodukt wird *via* Flash-Säulenchromatographie (PE/EE 10:1; 220 ml) aufgereinigt. Es werden 359 mg (83%) 2-(2-Bromvinyl)-benzofuran-5-carbonitril **218** (E/Z 1:1) als gelber Feststoff isoliert. (OM-498)

$R_F = 0.64$ (PE/EE = 1 : 1).

E-Isomer:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz, 300 K): $\delta = 6.643$ (s, 3-H), 7.031 (d, 8-H), 7.141 (d, 9-H), 7.493 (dd, 7-H), 7.563 (dd, 6-H), 7.862 (dd, 4-H) ppm.

$^4J_{6,4} = 1.6$, $^3J_{7,6} = 8.5$, $^3J_{8,9} = 13.9$, $^5J_{7,4} = 0.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 75 MHz, 300 K): $\delta = 104.48$ (3-C), 107.39 (5-C), 111.64 (9-C), 112.36 (7-C), 119.27 (CN), 124.99 (8-C), 126.18 (4-C), 128.78 (6-C), 129.09 (3a-C), 154.94 (2-C), 156.51 (7b-C) ppm.

Z-Isomer:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 6.701$ (d, 9-H), 7.179 (d, 8-H), 7.487 (s, 3-H), 7.531 (dd, 7-H), 7.582 (dd, 6-H), 7.943 (dd, 4-H) ppm.

$^4J_{6,4} = 1.6$, $^3J_{7,6} = 8.5$, $^3J_{8,9} = 8.5$, $^5J_{7,4} = 0.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 107.15$ (3-C), 107.27 (5-C), 111.12 (9-C), 112.54 (7-C), 119.37 (CN), 122.01 (8-C), 126.57 (4-C), 128.75 (6-C), 129.22 (3a-C), 154.40 (2-C), 155.59 (7b-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 237 (100, $[\text{M}]^+$), 191 (83, $[\text{C}_6\text{H}_3\text{BrCl}]^+$), 156 (11, $[\text{C}_6\text{H}_3\text{Br}]^+$), 110 (57, $[\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}]^+$), 75 (54, $[\text{C}_6\text{H}_3]^+$).

IR (KBr): $\nu = 3445.9$ (N-H, VS), 3075.4; 2923.4 ($-\text{CH}_2$, VS), 2223.4 ($-\text{CN}-$, VS), 1621.9 ($-\text{NH}_2$, DS), 1456.6 ($\text{C}=\text{C}$, VS), 1328.3 ($\text{C}-\text{N}$, VS), 1264.0 (Aromat-Cl), 1115.8, 948.9; 929.4 cm^{-1} .

$\text{C}_{11}\text{H}_6\text{NBrO}$ (246.96)	ber.:	C 53.26	H 2.44	N 5.64
	gef.:	C 52.61	H 2.53	N 5.36.

5.6.29 Versuchte Funktionalisierung von 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(tributylstannyl)-indol **201**

Variante 1

Nach AAV 10 werden 21 mg (0.02 mmol) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 48 mg (0.18 mmol) Triphenylphosphan in 10 ml DMF (abs.) gelöst. Anschließend erfolgt die Zugabe von 256 mg (1.10 mmol) *trans*-Brom-iodethen **104** sowie 531 mg (1.00 mmol) 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(tributylstannyl)-indol **201**. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt flash-säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EE 5:1 auf 3:1). Es konnte keine produkthaltige Fraktion isoliert werden. (OM-KW-013)

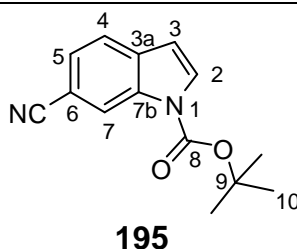
Variante 2

Nach AAV 10 werden 13 mg (0.02 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$, 186 mg (1.08 mmol) *trans*-Brom-iodethen **104** sowie 500 mg (0.94 mmol) 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(tributylstannyl)-indol **201** in 5 ml THF (abs.) gelöst. Nach der Aufarbeitung wird das Rohprodukt flash-säulenchromatographisch aufgereinigt (PE/EE 5:1 auf 3:1). Es kann keine Produktfraktion isoliert werden. (OM-482)

5.7 Der Aufbau von FB über eine „klassische“ Heck-Reaktion

5.7.1 Herstellung der Indolteile

5.7.2 *N*-Boc-6-cyanoindol **195**



In Abwandlung einer Literaturvorschrift^[108, 110] werden 4.00 g (28.14 mmol, 1.00 Äq.) 6-Cyanoindol **38** vorgelegt und in 50 mL Acetonitril gelöst. Der Lösung werden 8.60 g (39.39 mmol, 1.40 Äq.) Boc-Anhydrid und 334 mg (2.81 mmol, 0.10 Äq.) DMAP zugegeben. Eine Blasenbildung ist zu erkennen. Die Reaktionsmischung wird für 16 Stunden bei

Raumtemperatur gerührt. Zum Abbruch der Reaktion werden 10 mL gesättigte $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ -Lösung zugesetzt. Die wässrige Phase wird abgetrennt und mit 100 ml EE extrahiert. Die organischen Phasen werden vereinigt, mit 20 ml gesättigter NaCl Lösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Im Vakuum wird bis zur Trockne eingengt. Der zurückbleibende Feststoff wird flash-säulenchromatographisch aufgetrennt (PE/EE 5:1). Es werden 6.82 g (quant) *N*-Boc-6-cyanoindol **195** in Form eines farblosen Feststoffs isoliert. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur. (OM-539)

$R_F = 0.61$ (DCM).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 1.689$ (s, 10-H₉), 6.624 (dd, 3-H), 7.465 (dd, 5-H), 7.624 (d, 4-H), 7.763 (d, 2-H), 8.497 (vbr. s, 7-H) ppm.

$^3J_{2,3} = 3.7$, $^3J_{4,5} = 8.2$, $^4J_{5,7} = 1.4$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 28.25$ (10-C), 85.16 (9-C), 107.23 (6-C), 107.33 (3-C), 119.87 (7-C), 120.11 (CN), 121.84 (4-C), 125.90 (5-C), 129.38 (2-C), 133.94 (3a-C), 134.37 (7b-C), 149.10 (8-C) ppm.

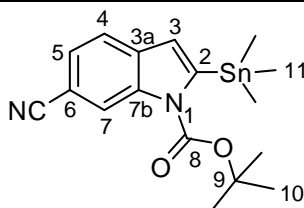
EI-MS: m/z (%): 242 (24, $[\text{M}]^+$), 186 (40, $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8]^+$), 142 (100, $[\text{C}_9\text{H}_6\text{N}_2]^+$), 115 (12, $[\text{C}_8\text{H}_5\text{N}]^+$).

ESI-MS (m/z): 265.4 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$).

IR (KBr): $\nu = 3445.7$ (N-CO VS), 3163.9 (Aryl-H VS), 2218.1 (-CN VS), 1753.4 (C=C VS), 1731.4 (C=C VS), 1347.2 (C=C VS), 746.2 (C-H DS) cm^{-1} .

C₁₄H₁₄N₂O₂ (242.11)	ber.:	C 69.41	H 5.82	N 11.56
	gef.:	C 69.38	H 5.79	N 11.50.

5.7.3 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(trimethylstannyl)-indol 200



200

Nach einer Literaturvorschrift^[108] werden 1.61 g (6.63 mmol, 1.00 Äq.) 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol **195** und 1.51 g (7.49 mmol, 1.13 Äq.) Trimethylzinnchlorid in 20 ml THF (abs.) vorgelegt und im Eis-Kochsalzbad auf -20 °C abgekühlt. Innerhalb von 15 Minuten werden 4.0 mL (7.96 mmol, 1.2 Äq.) LDA zugetropft. Die gelbliche Reaktionsmischung wird anschließend langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 18 Stunden ist laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle noch Edukt vorhanden. Es werden 1.3 mL (2.59 mmol, 0.4 Äq.) LDA und 500 mg (2.50 mmol, 0.38 Äq.) Trimethylzinnchlorid nachdosiert. Nach weiteren acht Stunden ist kein Edukt mehr nachweisbar und die Reaktionsmischung wird im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird in Ether aufgenommen, mit 30 ml gesättigter NaF-Lösung sowie mit 50 ml Wasser gewaschen. Die etherische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird flash-säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: PE/EE 15:1). Insgesamt werden 1.51 g (56%) 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(trimethylstannyl)-indol **200** in Form eines farblosen, kristallinen Feststoffs isoliert (Literatur: 75 %). (OM-DG-020)

R_F = 0.70 (Ether).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.351 (s, 11-H₉), 1.735 (s, 10-H₉), 6.780 (s, 3-H), 7.442 (dd, 5-H), 7.565 (d, 4-H), 8.245 (vbr. s, 7-H) ppm.

³J_{4,5} = 8.0 , ⁴J_{5,7} = 1.2 Hz.

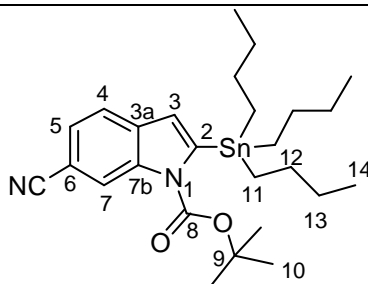
¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = -5.59 (11-C), 28.21 (10-C), 85.59 (9-C), 106.20 (6-C), 117.91 (3-C), 119.67 (7-C), 120.56 (CN), 120.85 (4-C), 125.53 (5-C), 135.39 (3a-C), 136.43 (7b-C), 148.63 (2-C), 151.44 (8-C) ppm.

²J_{Sn,C11} = 8.8 Hz.

IR (KBr): ν = 3419.7 (C=O OS), 2981.7; 2919.8 (C-H, VS), 222.3.8 (-CN VS), 1721.44 (C=O VS), cm⁻¹.

EI-MS (hochaufgelöst): *m/z* ber.: 391.0469
 gef.: 391.04452 ± 0.0024.

5.7.4 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(tributylstannyl)-indol **201**



201

In Anlehnung an die Literatur^[108] werden 1.93 g (7.95 mmol, 1.00 Äq.) 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)indol **195** und 2.44 mL (8.98 mmol, 1.13 Äq.) Tributylzinnchlorid in 25 ml THF (abs.) vorgelegt und im Eis-Kochsalzbad auf -20 °C abgekühlt. Innerhalb von 15 Minuten werden 4.77 mL (9.54 mmol, 1.20 Äq.) LDA (2 mol/l) zugetropft. Die gelbliche Reaktionsmischung wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 18 Stunden ist laut dünnschichtchromatographischer Reaktionskontrolle noch Edukt vorhanden. Es werden 1.30 mL (2.59 mmol, 0.27 Äq.) LDA und 0.67 mL (2.47 mmol, 0.27 Äq.) Tributylzinnchlorid nachdosiert. Nach weiteren acht Stunden ist kein Edukt mehr nachweisbar und die Reaktionsmischung wird im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird in 100 ml Ether aufgenommen und erst mit gesättigter 30 ml NaF-Lösung, dann mit 50 ml Wasser gewaschen und schließlich über Na₂SO₄ getrocknet. Nach abdestillieren des Lösungsmittels im Vakuum wird das Rohprodukt flash-säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: PE/EE 15:1). Insgesamt werden 3.95 g (94%) 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(tributylstannyl)-indol **201** in Form einer farblosen Flüssigkeit isoliert. (OM-439)

$R_F = 0.69$ (DCM/Ether 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 0.881 (t, 14-H₉), 1.067-1.144 (m, 11-H₆), 1.258-1.393 (m, 13-H₆), 1.474-1.601 (m, 12-H₆), 1.724 (s, 10-H₉), 6.755 (d, 3-H), 7.421 (dd, 5-H), 7.561 (dd, 4-H), 8.236 (dd, 7-H) ppm.

³J_{4,5} = 8.1, ⁵J_{4,7} = 0.7, ⁴J_{5,7} = 1.4 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 11.76 (11-C), 13.67 (14-C), 27.38 (13-C), 28.21 (10-C), 29.16 (12-C), 85.38 (9-C), 105.91 (6-C), 118.17 (3-C), 118.30 (CN), 119.71 (7-C), 120.69 (4-C), 125.47 (C-5), 135.56 (3a-C), 136.48 (7b-C), 148.99 (2-C), 206.89 (8-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 531 (1, $[M]^+$), 475 (5, $[M-C_4H_9]^+$), 417 (72, $[M-2 \cdot C_4H_9]^+$), 375 (40, $[C_{15}H_{15}N_2O_2Sn]^+$), 261 (40, $[C_9H_5N_2Sn]^+$).

ESI-MS (m/z): 555.3 ($[M+Na]^+$).

IR (Film): ν = 3433.6 (-NH- VS), 2924.3 (-C-H- VS), 2220.4 (-CN VS), 1726.5 (C=O, VS), 1470.0 (C-H, DS), 1364.3, 1334.0 (C-H *tert*-Butyl), 880.5 (isoliertes H, Aromat), 849.8 (zwei benachbarte H, Aromat) cm^{-1} .

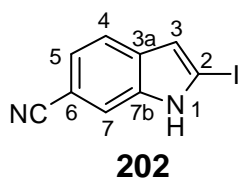
C₂₆H₄₀N₂O₂Sn (532.21)	ber.:	C 58.77	H 7.59	N 5.27
	gef.:	C 59.43	H 7.51	N 5.37.

5.7.5 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodindol 103

Variante 1

In Modifikation einer Literaturvorschrift^[24] werden 4.00 g (7.53 mmol, 1.00 Äq.) 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(tributylstannyl)-indol **201** in 16 mL THF (abs.) vorgelegt. Langsam wird eine Lösung von 3.82 g Iod (15.06 mmol, 2.00 Äq.) in 16 mL THF (abs.) zugetropft. Die Mischung wird bei Raumtemperatur für fünf Stunden gerührt. Zum Beenden wird die Reaktionsmischung im Vakuum zur Trockne eingengt in 50 ml EE aufgenommen und mit gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung ausgeschüttelt, bis die typische Färbung des Iods verschwunden ist. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingengt. Nach flash-säulenchromatographischer Aufreinigung (Laufmittel: PE/EE 97:3) werden 1.91 g (90 %) 6-Cyano-2-iodindol **202** als farbloser Feststoff isoliert. (OM-KW-003)

6-Cyano-2-iodindol **202**:



R_F = 0.29 (DCM).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃/CD₃OD, 300 K): δ = 6.679 (d, 3-H), 7.195 (dd, 5-H), 7.488 (dd, 4-H), 7.610 (ddd, 7-H) ppm.

⁴J_{3,4} = 0.9, ³J_{4,5} = 8.2, ⁵J_{4,7} = 0.8, ⁴J_{5,7} = 1.4, ⁵J_{3,7} = 0.8 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃/CD₃OD, 300 K): δ = 81.11 (2-C), 103.62 (6-C), 112.55 (3-C), 115.27 (7-C), 119.73 (4-C), 120.70 (CN), 123.94 (C-5), 132.65 (3a-C), 137.81 (7b-C) ppm.

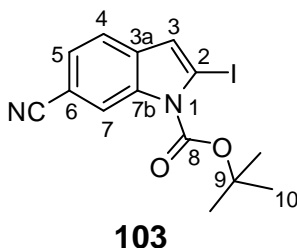
EI-MS: *m/z* (%): 268 (100, [M]⁺), 141 (36, [M-I]⁺), 114 (52, [M-I-HCN]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): *m/z* ber.: 267.9497
gef.: 267.94986 ± 0.0002.

IR (KBr): ν = 3645.6, 3327.4 (R₂NH VS), 2958.2 (=C-H VS), 2212.5 (-CN VS) cm⁻¹.

C₉H₅IN₂ (268.05)	ber.:	C 40.33	H 1.88	N 10.45
	gef.:	C 40.55	H 2.01	N 10.24.

Variante 2



Nach einer Literaturvorschrift^[108] werden 4.93 g 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-(tributylstannyl)-indol **201** (9.29 mmol, 1.00 Äq.) in 20 mL THF (abs.) vorgelegt. Langsam wird eine Lösung von 4.77 g Iod (18.82 mmol, 2.00 Äq.) in 20 mL THF (abs.) zugetropft. Die Mischung wird bei Raumtemperatur für fünf Stunden gerührt. Zum Beenden der Reaktion wird die Mischung im Vakuum zur Trockne eingengt, anschließend in 100 ml EE aufgenommen und mit 10%iger Natriumthiosulfatlösung ausgeschüttelt, bis die typische Färbung des Iods verschwunden ist. Die organische Phase wird abgetrennt, über Na₂SO₄ getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird flash-säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: PE/EE 97:3). Es verbleiben 2.93 g (86%) 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodindol **103** in Form eines farblosen Feststoffs zurück. (OM-458)

$R_F = 0.50$ (PE/Ether 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 1.736$ (s, 10-H₉), 7.036 (d, 3-H), 7.433 (dd, 5-H), 7.512 (dd, 4-H), 8.444 (ddd, 7-H) ppm.

$^5J_{3,7} = 0.8$, $^3J_{4,5} = 8.1$, $^4J_{5,7} = 1.3$, $^5J_{4,7} = 0.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 28.39$ (10-C), 80.10 (2-C), 86.93 (9-C), 107.27 (6-C), 119.84 (CN), 120.02 (7-C), 120.17 (4-C), 121.73 (3-C), 126.14 (5-C), 134.13 (3a-C), 136.56 (7b-C), 148.55 (8-C) ppm.

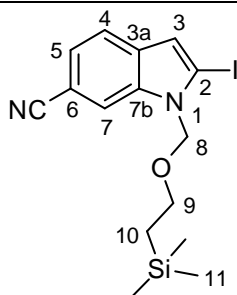
EI-MS: m/z (%): 368 (12, $[\text{M}]^+$), 268 (100, $[\text{C}_9\text{H}_5\text{N}_2\text{I}]^+$), 141 (20, $[\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_2]^+$), 114 (30, $[\text{C}_8\text{H}_4\text{N}]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 368.0021
gef.: 368.00455 ± 0.0025 .

IR (KBr): $\nu = 3349.7$ (N-H, VS), 2930.8 (=C-H VS), 2222.2 ($\text{C}\equiv\text{N}$, VS), 1729.8 ($\text{C}=\text{O}$, VS), 1322.5 (C-H, VS) cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{IN}_2\text{O}_2$ (368.00)	ber.:	C 45.67	H 3.56	N 7.61
	gef.:	C 45.97	H 3.53	N 7.56.

5.7.6 6-Cyano-2-iodo-1-silylethylmethoxy-indol 206



206

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[172] werden 500 mg (1.87 mmol) 6-Cyano-2-iodindol **202** in 4 ml DMF (abs.) gelöst. Die Lösung wird auf 0 °C gekühlt und mit 106 mg (2.43 mmol, 1.30 Äq.) Natriumhydrid versetzt. Nach 45 Minuten werden über 5 min 344 mg (1.96 mmol, 1.05 Äq.) SEM-Cl zugegeben. Die Lösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 16 Stunden gerührt.

Durch Zugabe von 10 ml Wasser wird die Reaktion beendet. Die Reaktionsmischung wird in 50 ml MTBE und 25 ml Wasser aufgenommen. Die Phasen werden separiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit 25 ml MTBE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden dreimal mit 25 ml Wasser, einmal mit 30 ml gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Unter vermindertem Druck wird bis zur Trockne eingeeengt. Es verbleibt ein gelber öliger Rückstand als Rohprodukt, welcher flash-säulenchromatographisch (PE/EE 9:1, v/v) aufgereinigt wird. Es verbleiben 595 mg (80%) 6-Cyano-2-iod-1-silylethylmethoxy-indol **206** in Form eines farblosen Feststoffes. (OM-KW-007)

$R_F = 0.5$ (PE/EE 3:1).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K): $\delta = -0.043$ (s, 11-H₉), 0.903 (t, 10-H₂), 3.542 (t, 9-H₂), 5.547 (s, 8-H₂), 6.873 (d, 3-H), 7.345 (dd, 5-H), 7.570 (dd, 4-H), 7.812 (ddd, 7-H) ppm.
 $^5J_{3,7} = 0.8$, $^3J_{4,5} = 8.2$, $^4J_{5,7} = 1.4$, $^5J_{4,7} = 0.7$, $^3J_{10,9} = 7.3$ Hz.

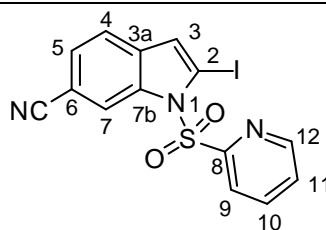
¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 300 K): $\delta = -2.30$ (11-C), 16.94 (10-C), 65.42 (9-C), 75.07 (8-C), 87.23 (2-C), 104.06 (6-C), 113.39 (3-C), 113.96 (7-C), 119.19 (CN), 119.39 (4-C), 122.83 (5-C), 132.13 (3a-C), 135.91 (7b-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 398 (24, [M]⁺), 368 (4, [C₁₃H₁₃N₂OISi]⁺), 340 (60, [C₁₃H₁₃N₂OI]⁺), 281 (28, [C₁₀H₆IN₂]⁺), 154 (12 [C₁₀H₆N₂]⁺), 114 (8, [C₈H₄N]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 398.0311
 gef.: 398.02903 ± 0.0021.

IR (Film): $\nu = 2986.5$ (=C-H VS), 2223.2 (-CN VS) cm⁻¹.

5.7.7 6-Cyano-2-iodo-1-(pyridyl-2-ylsulfonyl)-indol **203**



203

Der AAV 2 folgend werden 68 mg (1.57 mmol) Natriumhydrid in 10 ml THF (abs.) bei 0°C gelöst. Nach 10 Minuten Rühren werden 300 mg (1.12 mmol) 6-Cyano-2-iodindol **202** langsam hinzugegeben und für 30 Minuten nachgerührt. Die Zugabe von 298 mg (1.68 mmol) 2-Pyridylsulfonylchlorid **125** erfolgt über einem Zeitraum von einer Minute. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt und für 14 Stunden gerührt. Das Rohprodukt wird in wenig kaltem MTBE suspendiert und filtriert. Es verbleiben 300 mg (66%) 6-Cyano-2-iodo-1-(pyridyl-2-ylsulfonyl)-indol **203** als farbloser Feststoff. (OM-556)

$R_F = 0.37$ (PE/EE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 , 300 K): $\delta = 7.348$ (d, 3-H), 7.653 (dd, 5-H), 7.728 (dd, 4-H), 7.759 (ddd, 11-H), 8.221 (dt, 10-H), 8.325 (dt, 9-H), 8.440 (ddd, 7-H), 8.620 (ddd, 12-H) ppm.

$^4J_{3,4} = 0.7$, $^3J_{4,5} = 8.2$, $^4J_{4,7} = 0.7$, $^3J_{5,7} = 1.4$, $^4J_{3,7} = 0.7$, $^3J_{11,10} = 7.7$, $^4J_{9,11} = 1.2$, $^3J_{12,11} = 4.7$, $^4J_{12,10} = 1.7$, $^5J_{12,9} = 0.9$, $^3J_{9,10} = 7.7$ Hz.

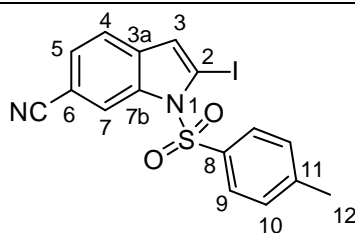
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , 300 K): $\delta = 86.12$ (2-C), 106.22 (6-C), 118.45 (7-C), 119.10 (CN), 121.08 (4-C), 122.58 (3-C), 123.17 (9-C), 126.75 (5-C), 129.47 (11-C), 134.37 (3a-C), 137.47 (7b-C), 139.36 (10-C), 150.77 (12-C), 154.06 (8-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 409 (4, $[\text{M}]^+$), 282 (100, $[\text{M-I}]^+$), 268 (12, $[\text{C}_9\text{H}_5\text{IN}_2]^+$), 217 (12 $[\text{C}_{10}\text{H}_5\text{N}_2\text{O}_2\text{S}]^+$).

ESI-MS (m/z): 432 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

C₁₄H₈N₃O₂IS (408.94)	ber.:	C 41.09	H 1.97	N 10.27
	gef.:	C 41.10	H 2.06	N 10.28.

5.7.8 6-Cyano-2-iodo-1-(tosyl)-indol **205**



205

Der AAV 2 folgend werden 69 mg (1.56 mmol) Natriumhydrid in 10 ml THF (abs.) bei 0°C gelöst. Nach 10 Minuten Rühren werden 300 mg (1.119 mmol) 6-Cyano-2-iodindol **202** langsam hinzugegeben und für 30 Minuten nachgerührt. Nach der Zugabe von 320 mg (1.68 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid wird die Reaktionslösung auf Raumtemperatur erwärmt und für 14 Stunden gerührt. Das Rohprodukt wird in Methanol suspendiert und filtriert. Es verbleiben 285 mg (60%) 6-Cyano-2-iod-1-(tosyl)-indol **205** in Form eines farblosen Feststoffs. (OM-557)

$R_F = 0.60$ (PE/EE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 , 300 K): $\delta = 2.324$ (s, 12- H_3), 7.329 (s, 3-H), 7.427 (d, 10- H_2), 7.642 (dd, 5-H), 7.695 (d, 4-H), 7.866 (d, 9- H_2), 8.512 (d, 7-H) ppm.

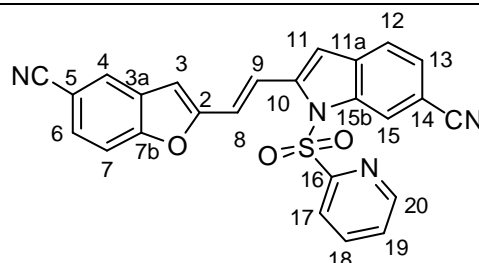
$^3J_{4,5} = 8.2$, $^4J_{5,7} = 1.3$, $^3J_{9,10} = 8.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, DMSO- d_6 , 300 K): $\delta = 20.97$ (12-C), 85.76 (2-C), 106.48 (6-C), 118.51 (CN), 118.61 (7-C), 121.19 (4-C), 123.21 (3-C), 127.03 (9-C), 127.07 (5-C), 130.39 (10-C), 133.84 (8-C), 134.58 (3a-C), 136.32 (7b-C), 146.20 (11-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 422 (80, $[\text{M}]^+$), 268 (15, $[\text{C}_9\text{H}_5\text{IN}_2]^+$), 155 (100, $[\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{S}]^+$), 140 (12 $[\text{C}_9\text{H}_4\text{N}_2]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 421.9586
gef.: 421.96278 \pm 0.0042.

5.7.9 6-Cyano-2-(2-(5-cyano-benzofuran)-ethylen)-1-(2-pyridylsulfon)-indol **126**



126

Variante 1:

Nach AAV 11 werden 100 mg (0.24 mmol) 1-(2-Pyridylsulfon)-6-cyano-2-iodindol **203**, 124 mg (0.73 mmol) 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36**, 24.4 µl (0.02 mmol) Tri-*t*-butylphosphin, 0.09 ml (0.61 mmol) Triethylamin und 7.2 mg (0.01 mmol, 0.05 Äq.) Pd(OAc)₂ zur Reaktion gebracht. Es können 185 mg eines dunkelbraunen Rückstandes als Rohausbeute isoliert werden. Nach flash-säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 9:1 auf 1:1) kann keine Produktfraktion isoliert werden. (OM-KW-014)

Variante 2:

Nach AAV 12 werden 600 mg (2.12 mmol) 1-(Pyridin-2-ylsulfonyl)-1-indol-6-carbonitril **99**, 717 mg (4.24 mmol, 2.0 Äq.) 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36**, 846 mg (4.24 mmol) Kupfer(II)-acetat Monohydrat und 64 mg (0.21 mmol) PdCl₂ zur Reaktion gebracht. Nach flash-säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE 9:1 auf 1:1) verbleiben 148 mg (16%) 6-Cyano-2-(2-(5-cyano-benzofuran)-ethylen)-1-(2-pyridylsulfon)-indol **126** in Form eines roten Feststoffs. (OM-676)

R_F = 0.27 (PE/EE 1:1).

¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆, 300 K): δ = 7.172 (s, 3-H), 7.470 (s, 11-H), 7.487 (d, 8-H), 7.663 (dd, 13-H), 7.717 (ddd, 19-H), 7.779 (dd, 6-H), 7.788 (d, 12-H), 7.867 (d, 7-H), 7.926 (d, 9-H), 8.156 (dt, 18-H), 8.193 (d, 4-H), 8.359 (s, 15-H), 8.382 (d, 17-H), 8.640 (ddd, 20-H) ppm.

³J_{8,9} = 16.2, ³J_{6,7} = 8.5, ⁴J_{4,6} = 1.7, ³J_{12,13} = 8.2, ⁵J_{12,15} = 1.4, ³J_{17,18} = 7.9, ⁴J_{18,20} = 1.6, ⁴J_{19,17} = 1.0, ³J_{19,18} = 7.7, ³J_{19,20} = 4.6 Hz.

¹³C-NMR (125MHz, DMSO-d₆, 300 K): δ = 106.26 (5-C), 106.56 (14-C), 107.53 (3-C), 108.67 (11-C), 112.62 (7-C), 118.21 (15-C), 119.02 (9-C), 119.11 (CN), 119.32 (CN), 121.03 (8-C), 122.38 (12-C), 122.72 (17-C), 126.58 (4-C), 127.29 (13-C), 129.15 (19-C), 129.19 (3a-C), 129.29 (6-C), 132.66 (11a-C), 135.89 (15b-C), 139.70 (18-C), 141.75 (10-C), 151.01 (20-C), 153.92 (16-C), 155.71 (2-C), 156.22 (7b-C) ppm.

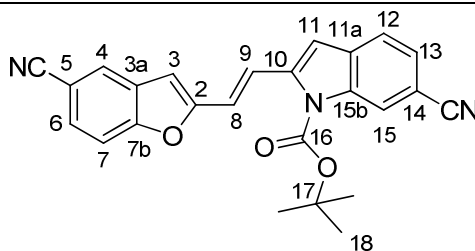
EI-MS: *m/z* (%): 450 (20, [M]⁺), 308 (100, [C₁₆H₁₀N₃O₂S]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 450.0787
gef.: 450.07553 ± 0.0032 .

IR (Film): $\nu = 3445.5$ (w, -N=), 2925.1 (w, arom. -C-H), 2857.1 ; (m, -CH-, VS), 2226.2 (s, -CN), 1623.5 , 1463.4 , 1373.4 , 1269.4 , 1181.1 , 945.5 (s, (*E*)-C=C-), 817.6 cm^{-1} .

C₂₅H₁₄N₄O₃S*MeOH (482.10) ber.: C 64.72 H 3.76 N 11.61
gef.: C 64.77 H 3.35 N 11.52.

5.7.10 6-Cyano-2-(2-(5-cyano-benzofuran)-ethylen)-1-boc-indol **207**



207

Nach AAV 11 werden 123 mg 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodindol **103** (0.33 mmol) und 113 mg 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** (0.67 mmol), 4 mg Palladiumacetat (0.02 mmol), 9 mg Triphenylphosphan (0.03 mmol), 0.12 mL NEt₃ (0.84 mmol) in 10 mL Acetonitril vorgelegt. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt flash-säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: PE/EE 95:5 auf 1:1). Dabei werden 33 mg 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** (29 %) reisoliert. Desweiteren werden 47 mg (34%) 6-Cyano-2-(2-(5-cyano-benzofuran)-ethylen)-1-boc-indol **207** in Form eines gelben Feststoffs erhalten. (OM-DG-029)

R_F = 0.28 (Ether).

¹H-NMR (500MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 1.702$ (s, 18-H₉), 6.756 (s, 3-H), 6.924 (s, 11-H), 6.984 (d, 8-H), 7.423 (d, 13-H), 7.494 (d, 7-H), 7.526 (d, 6-H), 7.559 (d, 12-H), 7.838 (s, 4-H), 7.951 (d, 9-H), 8.413 (s, 15-H) ppm.

$^3J_{8,9} = 16.0$, $^3J_{6,7} = 8.4$, $^3J_{12,13} = 8.1$ Hz.

¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 28.17$ (18-C), 86.20 (17-C), 105.73 (3-C), 106.88 (5-C), 107.04 (14-C), 107.34 (11-C), 112.18 (7-C), 119.00 (8-C), 119.32 (CN), 120.09 (CN'),

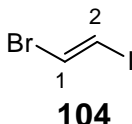
120.37 (15-C), 121.33 (12-C), 123.02 (9-C), 125.98 (4-C), 126.33 (13-C), 128.67 (6-C), 129.65 (3a-C), 132.46 (11a-C), 136.14 (15b-C), 141.50 (10-C), 149.74 (16-C), 156.55 (2-C), 156.72 (7b-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 409 (1, $[M]^+$), 353 (16, $[C_{21}H_{11}N_3O_3]^+$), 309 (100, $[C_{20}H_{11}O_2N_3]^+$).

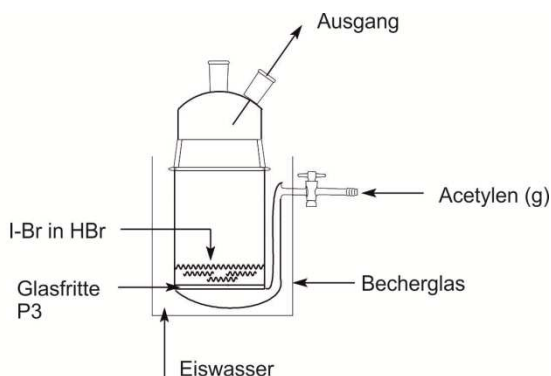
EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 409.1427
gef.: 409.14242 \pm 0.0003.

5.8 Der Aufbau von FB über eine Heck-Reaktion mit *trans*-1-Brom-2-iodethen

5.8.1 (*E*)-1-Brom-2-Iodethen **104**



In Anlehnung an *Negishi et al.*^[116a] werden in dieser Apparatur (VTB) 50 g (237 mmol, 1.0 Äq.) Iodmombromid, in 300 ml konz. HBr unter Rühren und Eiskühlung gelöst. Man erhält eine dunkelrote, fast schwarze, Lösung. Anschließend wird aus Calciumcarbid/Wasser Acetylen-Gas freigesetzt und über einen PVC-Schlauch durch eine Keramikfritte in die Reaktionslösung geleitet.



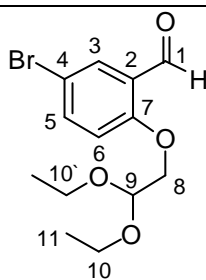
Acetylen wird so für 1.5 Stunden durch die Lösung geleitet. Zu Beginn ist eine massive Schaumbildung an der Oberfläche der Reaktionsmischung zu beobachten. Nach Beendigung der Reaktion wird auf Raumtemperatur erwärmt. Die Reaktionsmischung wird mit insgesamt einem Liter Petrolether zweimal extrahiert. Die organischen Phasen werden anschließend nacheinander zunächst zweimal mit je 200 ml gesättigter NaCl-Lösung und 200 ml Thiosulfatlösung gewaschen. Im Anschluss wird im Vakuum bei 23 mbar und 32°C fraktionierend destilliert. Es werden 29.30 g (53%) (*E*)-1-Brom-2-iodethen **104** als rote

Flüssigkeit erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^[116a] (OM-MH-031)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300K): δ = 6.745 (d, 2-H), 6.875 (d, 1-H) ppm.

5.9 Eine intramolekulare Heck-Reaktion zum Aufbau von FB

5.9.1 5-Brom-2-(2,2-diethoxyethoxy)-benzaldehyd **56**



56

Der Literaturvorschrift^[34] folgend werden 21.76 g (106.08 mmol, 1.0 Äq.) 5-Brom-2-hydroxybenzaldehyd **20** und 20.53 g Kaliumcarbonat (148.50 mmol, 1.4 Äq.) in 100 ml DMF suspendiert. Es wird 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 23.1 ml (148.50 mmol, 1.4 Äq.) des 2-Brom-1,1-diethoxyethans **59** zugespritzt. Nach beendeter Zugabe wird die Reaktionssuspension für drei Stunden unter Rückfluss erhitzt.

Die anfänglich gelbe Suspension färbt sich nach Erreichen des Siedepunktes braun. Es ist deutlich ungelöstes Kaliumcarbonat erkennbar, was sich auch nach Zugabe von 10 ml DMF nicht ändert.

Zum Beenden wird auf Raumtemperatur abgekühlt und die Reaktionslösung auf 200 ml Ether und 100 ml Wasser gegeben. Nach dreimaligem Extrahieren der wässrigen Phase mit 150 ml Ether werden die gesammelten Etherextrakte über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem Öl eingengt. Unter Membranpumpenvakuum wird destilliert. Die Produktfraktion siedet bei 185°C (20 mmbar). Es werden 33.07 g (98%) 5-Brom-2-(2,2-diethoxyethoxy)-benzaldehyd **56** isoliert. (OM-090, OM-068)

R_F = 0.84 (EE/PE = 1 : 1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 1.219 (t, 11-H₆), 3.617-3.760 (m, 10-H₄), 4.074 (d, 8-H₂), 4.847 (t, 9-H), 6.889 (d, 6-H), 7.584 (dd, 5-H), 7.885 (d, 3-H), 10.384 (s, CHO) ppm.

³J_{10,11} = 7.1, ³J_{8,9} = 5.2, ³J_{5,6} = 8.9, ⁴J_{3,5} = 2.6 Hz.

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 15.43 (11-C), 63.28 (10-C), 64.40 (8-C), 100.38 (9-C), 114.03 (4-C), 115.15 (6-C), 126.48 (2-C), 130.96 (3-C), 138.33 (5-C), 160.01 (7-C), 188.38 (CHO) ppm.

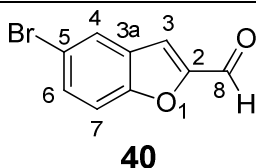
EI-MS: m/z (%): 316 (5, $[\text{M}]^+$), 271 (20, $[\text{M}-\text{EtOH}]^+$), 199 (100, $[\text{C}_7\text{H}_5\text{BrO}_2]^+$), 170 (45, $[\text{C}_6\text{H}_4\text{BrO}]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 316.0309
gef.: 316.03311 ± 0.0022 .

IR (Film): ν = 2976.5 (C-H, VS), 2896.9 (C-H, VS), 1687.1 (C=O, VS) cm^{-1} .

$\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrO}_4$ (316.02) ber.: C 49.23 H 5.40
gef.: C 49.56 H 5.43.

5.9.2 5-Brom-benzofuran-2-carbaldehyd **40**



In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[34] werden 43.62 g (137.52 mmol, 1.0 Äq.) 5-Brom-2-(2,2-diethoxyethoxy)-benzaldehyd **56** in 200 ml Eisessig bei Raumtemperatur gelöst und für 48 Stunden zum Sieden erhitzt. Zum Beenden der Reaktion wird auf Raumtemperatur abgekühlt und die Essigsäure im Vakuum abdestilliert. Zur weiteren Aufreinigung wird unter Drehschiebervakuum (10^{-1} mbar) eine Feststoffdestillation durchgeführt. Es werden 26.12 g (84%) 5-Brom-benzofuran-2-carbaldehyd **40** in Form eines farblosen Feststoffs erhalten. (OM-005)

R_F = 0.52 (EE/PE = 1 : 1).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 7.465 (ddd, 7-H), 7.484 (d, 3-H), 7.583 (dd, 6-H), 7.866 (d, 4-H), 9.864 (s, CHO) ppm.

$^5J_{3,7}$ = 1.0, $^4J_{4,6}$ = 2.0, $^5J_{4,7}$ = 0.5, $^3J_{6,7}$ = 8.9 Hz.

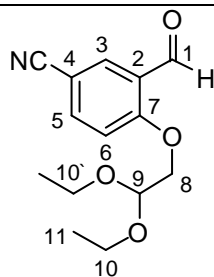
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 114.32 (7-C), 116.32 (3-C), 117.38 (5-C), 126.20 (4-C), 128.50 (3a-C), 132.20 (6-C), 153.56 (2-C), 154.92 (7b-C), 179.71 (CHO) ppm.

EI-MS: m/z (%): 224 (100, $[\text{M}]^+$), 196 (8, $[\text{M}-\text{CO}]^+$), 117 (12, $[\text{C}_8\text{H}_5\text{O}]^+$), 89 (24, $[\text{C}_7\text{H}_5]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 223.9472
gef.: 223.9458 ± 0.0014 .

$\text{C}_9\text{H}_5\text{BrO}_2$ (223.95) ber.: C 48.03 H 2.24
gef.: C 48.11 H 2.28.

5.9.3 5-Cyano-2-(2,2-diethoxyethoxy)-benzaldehyd **118**



118

Nach AAV 1 werden 5.00 g (15.76 mmol, 1.0 Äq.) 5-Brom-2-(2,2-diethoxyethoxy)-benzaldehyd **56**, 2.00 g Kaliumhexacyanoferrat (4.73 mmol, 0.3 Äq.) und 1.67 g Natriumcarbonat (15.67 mmol, 1.0 Äq.) in 40 ml DMF umgesetzt. Nach Flash-Säulenchromatographie (PE/EE 9:1 nach 1:1) werden 3.20 g (77%) 5-Cyano-2-(2,2-diethoxyethoxy)-benzaldehyd **118** als farbloser Feststoff isoliert. (OM-186)

R_F = 0.84 (EE/PE = 1 : 1).

^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 1.239 (t, 11- H_6), 3.640-3.791 (m, 10- H_4), 4.179 (d, 8- H_2), 4.888 (t, 9-H), 7.116 (dd, 6-H), 7.793 (dd, 5-H), 8.115 (dd, 3-H), 10.436 (s, CHO) ppm.

$^3J_{10,11} = 7.1$, $^3J_{8,9} = 5.2$, $^3J_{5,6} = 8.8$, $^4J_{3,5} = 2.2$ Hz.

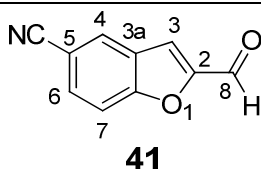
^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ = 15.46 (11-C), 63.57 (10-C), 69.73 (8-C), 100.29 (9-C), 105.34 (4-C), 114.10 (6-C), 118.02 (CN), 125.56 (C-2), 133.06 (3-C), 139.00 (5-C), 163.47 (7-C), 187.55 (CHO) ppm.

EI-MS: m/z (%): 263 (4, $[\text{M}]^+$), 218 (8, $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_3]^+$), 160 (8, $[\text{C}_9\text{H}_6\text{NO}_2]^+$), 146 (8, $[\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_3]^+$), 103 (100, $[\text{C}_7\text{H}_4\text{O}]^+$).

IR (KBr): ν = 3080.2 (Aryl-H, VS), 2984.0 (CH_2 , VS), 2902.0 (CH_3 , VS), 2230.3 (CN, VS), 1690.1 ($\text{C}=\text{O}$, VS) cm^{-1} .

$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ (263.12)	ber.:	C 63.87	H 6.51	N 5.32
	gef.:	C 63.64	H 6.43	N 4.75.

5.9.4 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41**



Variante 1

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[34] werden 541 mg (2.06 mmol, 1.0 Äq.) 5-Cyano-2-(2,2-diethoxyethoxy)-benzaldehyd **118** in 15 ml Eisessig bei Raumtemperatur gelöst und für 72 Stunden zum Sieden erhitzt. Zum Beenden der Reaktion wird die Reaktionslösung mit NaHCO_3 neutralisiert. Die rote Lösung wird mit fortschreitendem Verlauf der Neutralisierung gelb und es fällt ein gelber Feststoff aus. Am Neutralpunkt wird filtriert und mit 15 ml Wasser nachgewaschen. Der Niederschlag wird mit 150 ml EE in Lösung gebracht. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft, dabei wird ein uneinheitlicher dunkel brauner Feststoff erhalten. Letzterer wird in DCM gelöst und mit wenig PE ausgefällt. Es werden 312 mg (89%) 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** in Form eines gelben Feststoffs erhalten. (OM-093)

Variante 2

In Abwandlung einer Literaturvorschrift^[173] werden 5.00 g (28.87 mmol, 1.0 Äq.) 5-Cyano-2-(Hydroxymethyl)-benzofuran **26** in 150 mL Chloroform vorgelegt und mit 15.06 g (173.24

mmol, 6.0 Äq.) Mangandioxid versetzt. Die schwarze Suspension wird für vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird über Cellite filtriert, mit 50 ml DCM nachgespült und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingengt. Das Rohprodukt wird in wenig Ether suspendiert und filtriert. Insgesamt werden 4.04 g (82%) 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** in Form eines gelben Feststoffs erhalten. (OM-594)

$R_F = 0.36$ (PE/Ether 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 7.613$ (d, 3-H), 7.723 (dd, 7-H), 7.787 (dd, 6-H), 8.141 (dd, 4-H), 9.945 (s, 8-H) ppm.

$^4J_{4,6} = 1.6$, $^5J_{3,7} = 0.8$, $^5J_{4,7} = 0.8$ Hz, $^3J_{6,7} = 8.7$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 108.68$ (5-C), 114.26 (7-C), 116.16 (3-C), 118.50 (CN), 128.35 (3a-C), 129.09 (4-C), 131.97 (6-C), 154.23 (2-C), 157.44 (7b-C), 179.60 (CHO) ppm.

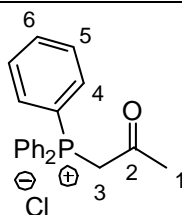
EI-MS: m/z (%): 171 (86, $[\text{M}]^+$), 170 (100, $[\text{M-H}]^+$), 143 (14, $[\text{M-CO}]^+$), 114 (58, $[\text{M-HCN-CHO}]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 171.032
gef.: 171.02948 ± 0.0025 .

IR (KBr): $\nu = 3474.3$ (-CHO, OS), 3098.9 (Aryl-H, VS), 3033.7 (H-C=O, VS), 2860.1 (H-C=O, OSD), 2228.9 (-CN, VS), 1682.5 (C=O, VS) cm^{-1} .

$\text{C}_{10}\text{H}_5\text{NO}_2$ (171.03)	ber.:	C 70.18	H 2.94	N 8.18
	gef.:	C 69.76	H 2.98	N 8.16.

5.9.5 Aceton-triphenylphosphoniumchlorid **229**



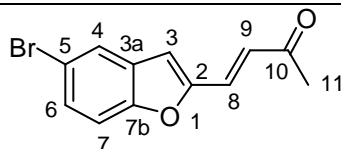
229

Nach AAV 13 werden 5.2 ml (62.69 mmol) α -Chloraceton und 16.44 g (62.69 mmol) Triphenylphosphan in 70 ml Acetonitril bei Raumtemperatur suspendiert. Bereits nach kurzem Erwärmen ist eine Lösung entstanden. Ein farbloser Feststoff beginnt auszufallen. Die Mutterlauge wird auf die Hälfte des Volumens im Vakuum eingengt und üN im Kühlschrank bis zur Vollständigkeit der Kristallisation verwahrt. Der erneut ausgefallene Feststoff wird wieder abfiltriert und mit 20 ml Aceton gewaschen. Man erhält 21.28 g (96%) Aceton-triphenylphosphoniumchlorid **229** als farblosen kristallinen Feststoff. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[174] (OM-056; OM-AP009 B)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 2.56 (s, 1-H₃), 6.13 (d, 3-H₂), 7.49-7.87 (m, PPh₃-H₁₅) ppm.

²J_{2-P} = 11.4 Hz.

5.9.6 (E)-2-(3-Oxobut-1-enyl)-5-brom-benzofuran **228**



228

In Modifikation der Literaturvorschrift von Konno et al.^[124] werden 9.46 g (26.66 mmol, 1.00 Äq.) Acetontriphenylphosphoniumchlorid **229** in 50 ml THF (abs.) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Im Anschluss werden 4.8 ml (37.33 mmol, 1.40 Äq.) Triethylamin (abs.) hinzugefügt und für 30 Minuten gerührt. Folgend werden nun 6.00 g (26.66 mmol, 1.00 Äq.) 5-Brom-2-formylbenzofuran **40** hinzugegeben und für 4.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle (EE/PE = 1:5 + Dimethylethylamin) zeigt keine vollständige Umsetzung, deshalb werden zu der gelben Suspension nochmals 0.3 ml (2.33 mmol, 0.26 Äq.) Triethylamin (abs.) hinzugefügt und für 15 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Beim Abkühlen fällt ein gelber Feststoff aus. Zum Beenden der Reaktion wird mit 20 ml Wasser versetzt. Die Suspension wird filtriert und der erhaltene Feststoff wird mit 10 ml kaltem EE gewaschen. Die Mutterlauge wird im Vakuum auf 20 ml eingengt und im Anschluss zweimal mit 50 ml EE extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Die so erhaltenen Feststoffe werden vereinigt und aus Methanol umkristallisiert. Man erhält 6.36 g (90%) (E)-2-(3-Oxobut-1-enyl)-5-brom-benzofuran **228** in Form gelber Prismen. (OM-057)

$R_F = 0.28$ (PE/EE 5:1 + *N,N*-Dimethylethylamin).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 2.353$ (s, 11- H_3), 6.856 (d, 9-H), 6.900 (s, 3-H), 7.341 (d, 7-H), 7.346 (d, 8-H), 7.441 (dd, 6-H), 7.701 (d, 4-H) ppm.

$^4J_{4,6} = 2.0$, $^3J_{6,7} = 8.8$, $^3J_{8,9} = 15.9$, $^5J_{4,7} = 0.3$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 28.36$ (11-C), 110.87 (3-C), 112.19 (7-C), 116.47 (5-C), 124.30 (4-C), 127.56 (9-C), 128.95 (8-C), 129.47 (6-C), 130.31 (3b-C), 153.59 (2-C), 154.29 (7b-C), 197.38 (10-C) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 265.3 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

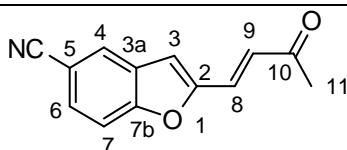
EI-MS: m/z (%): 264 (47, $[\text{M}]^+$), 249 (100, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$), 142 (24, $[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 263.9785
gef.: 263.97832 ± 0.0024 .

IR (Film): $\nu = 1643.69$ (-CO-, VS), 1624.84 (-C=C-, DS), 1442.72 (-CO- CH_3 -, VS) cm^{-1} .

$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{BrO}_2$ (263.98)	ber.:	C 54.37	H 3.42
	gef.:	C 54.25	H 3.40.

5.9.7 (E)-2-(3-Oxobut-1-enyl)-5-cyano-benzofuran 105



105

In Modifikation der Literaturvorschrift von Konno et al.^[124] werden 3.15 g (8.88 mmol, 1.00 Äq.) Acetontriphenylphosphoniumchlorid **229** in 20 ml THF (abs.) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Im Anschluss werden 5.75 ml (12.43 mmol, 1.40 Äq.) Triethylamin (abs.) hinzugefügt und für 30 Minuten gerührt. Folgend werden nun 1.52 g (8.88 mmol, 1.00 Äq.) 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** hinzugegeben und für 72 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die dünnschichtchromatographische Kontrolle (EE/PE = 1:1) zeigt keine vollständige Umsetzung, deshalb wird zu der gelben Suspension 99.62 mg (0.89 mmol, 0.10 Äq.) Kalium-*tert*-butanolat hinzugefügt und für weitere 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Beim Abkühlen auf

Raumtemperatur fällt ein gelber Feststoff aus. Dieser wird abfiltriert und mit 20 ml Wasser nachgewaschen. Das Filtrat wird bis zur Trockne eingengt und aus Methanol umkristallisiert. Die vereinigten Feststoffe ergeben 1.16 g (62%) (*E*)-2-(3-Oxobut-1-enyl)-5-cyano-benzofuran **105** in Form eines gelben Feststoffes. (OM-AP-008b)

$R_F = 0.56$ (PE/EE = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 2.392$ (s, 11- H_3), 6.909 (d, 9-H), 7.020 (s, 3-H), 7.379 (d, 8-H), 7.561 (dt, 7-H), 7.630 (dd, 6-H), 7.930 (dd, 4-H) ppm.

$^4J_{4,6} = 1.7$, $^3J_{6,7} = 8.6$, $^3J_{8,9} = 15.9$, $^5J_{4,7} = 0.8$, $^5J_{3,7} = 0.8$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 28.55$ (11-C), 107.64 (5-C), 110.81 (3-C), 112.76 (7-C), 119.05 (CN), 126.80 (4-C), 128.39 (8-C), 129.11 (3b-C), 129.61 (9-C), 129.89 (6-C), 154.74 (2-C), 157.07 (7b-C), 197.26 (10-C) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 212.4 ($[\text{M} + \text{H}]^+$).

EI-MS: m/z (%): 211 (40, $[\text{M}]^+$), 196 (100, $[\text{M}-\text{CH}_3]^+$), 168 (12, $[\text{M}-\text{CH}_3-\text{CO}]^+$), 140 (24 $[\text{C}_{10}\text{H}_6\text{O}]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 211.06228
gef.: 211.0633 ± 0.0010 .

IR (Film): $\nu = 3044.7$ (Aromat C-H, VS), 2227.5 (-CN VS), 1662.2 (-CO-, VS), 1626.5 (-C=C-, DS), 1464.5 (-CO-CH₃-, VS) cm^{-1} .

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$ (211.06)	ber.:	C 73.92	H 4.29	N 6.63
	gef.:	C 73.65	H 4.29	N 6.47.

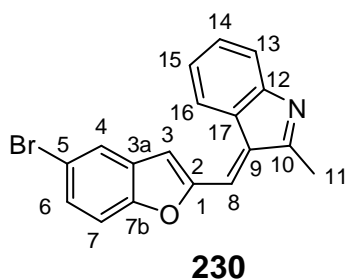
5.9.8 Durchführungen zur intramolekularen Heck-Reaktion

Variante 1

Gemäß AAV 14 werden 150 mg (0.68 mmol) (*E*)-2-(3-Oxobut-1-enyl)-5-brom-benzofuran **228**, 500 mg (1.88 mmol) 2-Iodanilin und 230 mg (2.05 mmol) DABCO in 6 ml DMF (abs.)

gelöst. Nach dem Entgasen werden 8 mg (0.03 mmol) Pd(OAc)₂ hinzugegeben. Es werden 111 mg (48%) (*E*)-3-((5-Brombenzofuran-2-yl)methylen)-2-methyl-3*H*-indol **230** isoliert. (OM-063)

$R_F = 0.36$ (PE/ET = 1:4).



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 2.804 (s, 11-H₃), 7.199 (s, 3-H), 7.473 (s, 7-H), 7.477 (s, 6-H), 7.568 (ddd, 15-H), 7.654 (s, 8-H), 7.738 (ddd, 14-H), 7.803 (dd, H-4), 8.104 (ddd, H-13), 8.410 (dd, H-16) ppm.

$^4J_{4,6} = 1.3$, $^3J_{16,15} = 8.5$, $^3J_{15,14} = 6.9$, $^3J_{14,13} = 6.9$, $^4J_{14,16} = 1.4$, $^4J_{15,13} = 1.4$, $^4J_{4,3} = 1.3$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 25.41 (11-C), 107.61 (3-C), 113.03 (7-C), 116.53 (5-C), 120.95 (8-C), 123.11 (17-C), 124.18 (4-C), 124.95 (16-C), 126.72 (15-C), 128.45 (6-C), 129.61 (13-C), 129.76 (14-C), 130.55 (3a-C), 135.29 (9-C), 148.85 (12-C), 153.96 (7b-C), 154.29 (2-C), 158.64 (10-C) ppm.

ESI-MS: m/z (%): 338.1 ([M + H]⁺).

EI-MS: m/z (%): 337 (100, [M]⁺), 258 (4, [M-Br]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 337.00862
 gef.: 337.0102 ± 0.0015.

Variante 2

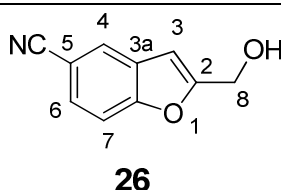
Gemäß AAV 14 werden 429 mg (2.03 mmol) (*E*)-2-(3-Oxobut-1-enyl)-5-cyano-benzofuran **105**, 200 mg (1.02 mmol) 2-Brom-5-cyanoanilin **106** und 342 mg (3.05 mmol) DABCO in 20

ml DMF (abs.) gelöst. Nach dem Entgasen werden 12 mg (0.05 mmol) Pd(OAc)₂ hinzugegeben. Es wird kein Produkt isoliert. (OM-678)

5.10 Der Aufbau von FB über eine Amid-Wittig-Reaktion als zentralen Schlüsselschritt

5.10.1 Synthese des Benzofuranteils 107

5.10.2 5-Cyano-2-(Hydroxymethyl)-benzofuran 26



Nach AAV 3 werden unter Einsatz von 15.00 g (61.22 mmol) 4-Cyano-2-iodphenol **82**, 180 mL H₂O, 1.30 g (1.22 mmol) Pd/C, 700 mg (3.67 mmol) Kupfer(I)iodid, 1.93 g (7.35 mmol) Triphenylphosphan, 16.54 g (183.66 mmol) 2-Amino-2-methylpropan-1-ol und 10.80 ml (183.66 mmol) Propargylalkohol **178** 6.03 g (57%) 5-Cyano-2-(Hydroxymethyl)-benzofuran **26** in Form eines beigen Feststoffs hergestellt. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^[175] (OM-592)

R_F = 0.14 (PE/EE = 4:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 2.217 (vbr. s, OH), 4.808 (d, 8-H), 6.728 (d, 3-H), 7.515 (dd, 7-H), 7.547 (dd, 6-H), 7.87 (m, 4-H) ppm.

⁴J_{4,6} = 1.4, ⁵J_{4,7} = 0.9, ⁴J_{3,4} = 0.8, ³J_{6,7} = 8.6, ³J_{8,OH} = 5.1 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 58.01 (8-C), 103.88 (3-C), 106.90 (C-5), 112.57 (7-C), 119.50 (CN), 126.25 (4-C), 128.18 (6-C), 129.01 (3a-C), 156.83 (7b-C), 159.31 (2-C) ppm.

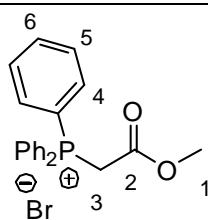
EI-MS: *m/z* (%): 173 (80, [M]⁺), 172 (100, [M-H]⁺), 156 (100, [M-OH]⁺), 116 (30, [C₈H₄O]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 173.04571
gef.: 173.0477 ± 0.002 .

IR (KBr): $\nu = 3456.6$ (-CHO, OS), 3137.3 (Aryl-H, VS), 2935.6 (H-C=O, VS), 2860.1 (H-C=O, OSD), 2218.5 (-CN, VS), 1737.1 (C=O, VS) cm^{-1} .

C₁₀H₇NO₂ (173.05)	ber.:	C 69.36	H 4.07	N 8.09
	gef.:	C 69.13	H 4.03	N 7.93

5.10.3 (Carbomethoxymethyl)triphenylphosphoniumbromid **241**



241

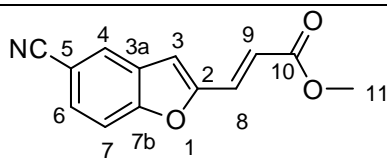
Nach AAV 13 werden zu einer Lösung aus 18.00 g (68.63 mmol) Triphenylphosphan in 120 ml Essigester, 6.59 ml (68.63 mmol) Methylbromacetat **240** gelöst in 30 ml Essigester bei Raumtemperatur hinzugegeben. Es wird für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Ein farbloser Feststoff beginnt auszufallen. Zum Beenden der Reaktion wird auf 0°C im Eisbad abgekühlt und die Suspension filtriert. Mit 50 ml Ether wird nachgewaschen. Die Mutterlauge wird auf die Hälfte des Volumens im Vakuum eingedampft und üN im Kühlschrank bis zur Vollständigkeit der Kristallisation verwahrt. Der erneut ausgefallene Feststoff wird wieder abfiltriert und mit 20 ml Ether nachgewaschen. Man erhält 22.35 g (78%) (Carbomethoxymethyl)-triphenylphosphoniumbromid **241** als farblosen kristallinen Feststoff. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur.^[96] (OM-357)

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 3.576$ (s, 1-H₃), 5.613 (d, 3-H₂), 7.611-7.940 (m, PPh₃-H₁₅) ppm.

$^2J_{2-P} = 13.6$ Hz.

ESI-MS: m/z (%): 335.4 ([C₂₁H₂₀O₂P]⁺).

5.10.4 (E)-Methyl-3-(5-cyanobenzofuran-2-yl)-acrylat **238**



In Modifikation der Literaturvorschrift von Konno et al.^[124] werden 534 mg (1.29 mmol, 1.10 Äq.) (Carbomethoxymethyl)triphenylphosphoniumbromid **241** in 10 ml THF (abs.) suspendiert und auf 0°C gekühlt. Im Anschluss werden 0.21 ml (1.64 mmol, 1.4 Äq.) Triethylamin (abs.) hinzugefügt und für eine Stunde gerührt. Folgend werden nun 200 mg (1.17 mmol, 1.00 Äq.) 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** hinzugegeben und für 48 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur werden 10 ml Wasser hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird trübe. Nach weiteren 50 ml Wasser fällt ein grauer Feststoff aus. Dieser wird abfiltriert und mit 20 ml Wasser nachgewaschen. Der Filterkuchen wird in 40 ml EE gelöst, mit 10 ml Wasser gewaschen und die organische Phase anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Nach verdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wird der Rückstand in wenig MeOH suspendiert und abfiltriert. Es werden 215 mg (81%) (E)-Methyl-3-(5-cyanobenzofuran-2-yl)-acrylat **238** als grauer Feststoff erhalten. (OM-665)

R_F = 0.59 (Ether).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 3.828 (s, 11-H₃), 6.628 (d, 9-H), 6.970 (s, 3-H), 7.540 (d, 8-H), 7.560 (ddd, 7-H), 7.625 (dd, 6-H), 7.926 (dd, 4-H) ppm.

⁴J_{4,6} = 1.6, ³J_{6,7} = 8.6, ³J_{8,9} = 15.7, ⁵J_{4,7} = 0.6, ⁵J_{3,7} = 0.8 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 52.14 (11-C), 107.58 (5-C), 110.07 (3-C), 112.75 (7-C), 118.50 (CN), 120.88 (9-C), 126.80 (4-C), 129.05 (3a-C), 129.87 (6-C), 130.47 (8-C), 154.54 (2-C), 157.03 (7b-C), 166.64 (C=O) ppm.

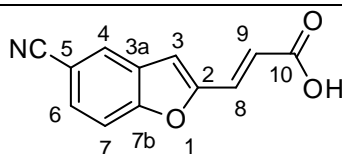
IR (KBr): ν = 3418.2 (-CHO, OS), 3053.7 (Aryl-H, VS), 2954.1 (H-C=O, VS), 2225.6 (-CN, VS), 1722.4 (C=O, VS), 1642.2 (C=C, VS) cm⁻¹.

EI-MS: *m/z*(%): 227 (76, [M]⁺), 196 (100, [C₁₂H₆NO₂]⁺), 168 (16, [C₁₁H₆NO]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 227.0582
gef.: 227.05776 ± 0.0004 .

C₁₃H₉NO₃ (227.06) ber.: C 68.72 H 3.99 N 6.16
gef.: C 68.38 H 4.02 N 6.06.

5.10.5 (*E*)-3-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)-acrylsäure **107**



107

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[125] werden 1.25 g (12.03 mmol, 1.2 Äq.) Malonsäure in 20 mL Pyridin (abs.) und 0.10 mL Piperidin (1.00 mmol, 0.1 Äq.) vorgelegt. Nach Abklingen der schwach exothermen Reaktion werden 1.72 g (10.03 mmol, 1.0 Äq.) 5-Cyano-2-formylbenzofuran **41** zugegeben und bis zum Ende der Gasentwicklung über 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wird diese auf 100 ml Eis/konz. HCl gegossen. Das dabei ausfallende Produkt wird abgesaugt und im Vakuum getrocknet. Insgesamt werden 2.01 g (94%) (*E*)-3-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)-acrylsäure **107** in Form eines farblosen Feststoffs isoliert. (OM-650)

R_F = 0.23 (PE/EE = 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K): δ = 6.468 (d, 9-H), 7.410 (s, 3-H), 7.586 (d, 8-H), 7.791 (s, 4/6-H₂), 8.235 (s, 7-H) ppm.

³J_{8,9} = 15.9 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K): δ = 106.48 (5-C), 110.73 (3-C), 112.85 (7-C), 119.00 (CN), 121.24 (9-C), 127.29 (4-C), 128.70 (3a-C), 129.84 (6-C), 130.26 (8-C), 154.14 (2-C), 156.43 (7b-C), 166.70 (C=O) ppm.

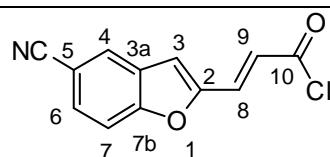
EI-MS: m/z (%): 213 (100, [M]⁺), 196 (24, [M-OH]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 213.0426
gef.: 213.04007 ± 0.0025 .

IR (KBr): ν = 3085.3 (Aryl-H, VS), 2527.9 (-OH-, VS), 2230.0 (-CN, VS), 1673.8 (C=O, VS), 1634.0 (C=C, VS), 1309.7 (-OH-, DS), 968.0 (-CH-, DS) cm^{-1} .

C₁₂H₇NO₃ * (0.2 MeOH) (213.19)	ber.:	C 66.73	H 3.58	N 6.38
	gef.:	C 66.37	H 3.35	N 6.56.

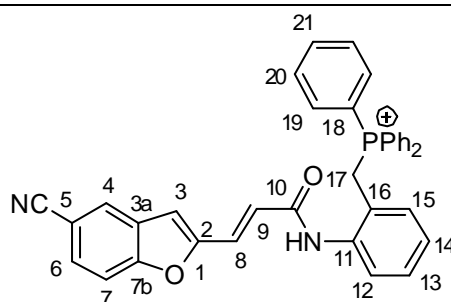
5.10.6 **(E)-(3-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)acrylsäurechlorids 239**



239

Nach einer Literaturvorschrift^[176] werden 500 mg (2.350 mmol, 1.00 Äq.) der Carbonsäure **107** vorgelegt. Anschließend werden 6 mL (82.709 mmol, 35.20 Äq.) frisch destilliertes Thionylchlorid über eine Spritze zugegeben. Die Suspension wird für 30 Minuten zum Sieden erhitzt und gerührt bis die Carbonsäure vollständig in Lösung geht. Die hierbei entstehende gelbe Lösung wird für weitere 12 Stunden unter Rückfluss gerührt, wobei ein Farbwechsel nach rot zu beobachten ist. Zum Beenden wird das überschüssige Thionylchlorid unter Vakuum abdestilliert. Es verbleibt ein roter Feststoff, welcher direkt ohne Aufreinigung weiter umgesetzt wird. (OM-KK-009)

5.10.7 **(E)-(2-(3-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)acrylamido)benzyl)triphenylphosphoniumbromid 250**



250

In Abwandlung einer Literaturvorschrift^[123] werden 543 mg (2.35 mmol, 1.00 Äq.) Säurechlorid **239** in 5 mL THF (abs.) (2 ml/mmol) gelöst. Im Anschluss werden 1.084 g (2.35 mmol, 1.00 Äq.) (2-Aminobenzyl)triphenylphosphoniumbromid **249** gelöst in 357 μL

(2.58 mmol, 1.10 Äq.) Triethylamin (abs.) hinzugegeben, worauf ein Farbwechsel nach gelb auftritt. Die Reaktion wird bei RT für 20 Stunden fortgesetzt bevor die entstandene Suspension gefrittet wird. Der beige Niederschlag wird mit 50 mL dest. Wasser, 100 mL Essigester und 50 mL Methanol gewaschen. Der Feststoff wird 100 mL heißem Methanol gelöst und die Lösung bis zur Trockne eingengt. Der Feststoff wird in Aceton aufgeschlemmt und filtriert wobei zunächst 500 mg an beigem Feststoff ausfallen. Das Filtrat wird eingengt und der Prozess wiederholt, wodurch weitere 248 mg an Feststoff erhalten werden. Insgesamt werden 748 mg (50%) an (*E*)-(2-(3-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)acrylamido)benzyl)triphenyl-phosphoniumbromid **250** als beiges bis blassgelbes Pulver erhalten. (OM-KK-011)

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K): δ = 5.352 (d, 17-H₂), 6.793 (d, 9-H), 6.980 (d, 14-H), 7.033 (d, 15-H), 7.283-7.355 (m, 13-H/3-H), 7.358 (d, 8-H), 7.589-7.720 (m, 19-H₆/20-H₆), 7.758-7.905 (m, 21-H₃/6-H/7-H/12-H), 8.231 (s, 4-H) ppm.

²J_{17-P} = 15.4, ³J_{8,9} = 15.5, ³J_{15,14} = 7.6 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 300 K): δ = 25.67 (17-C), 106.76 (5-C), 110.18 (3-C), 112.89 (7-C), 117.96 (18-C), 118.18 (CN), 120.25 (d, 16-C), 124.12 (9-C), 125.23 (12-/14-C), 127.02 (8-C), 127.28 (4-C), 129.15 (d, 13-C), 129.25 (3a-C), 129.86 (6-C), 130.29 (d, 20-C), 132.41 (d, 15-C), 134.07 (d, 19-C), 135.22 (21-C), 137.64 (d, 11-C), 155.10 (2-C), 156.63 (7b-C), 162.76 (10-C) ppm.

¹J_{18-P} = 85.2, ¹J_{P,17} = 48.6, ⁴J_{P,14} = 7.6, ³J_{P,15} = 4.5, ⁵J_{P,13} = 2.8, ³J_{P,11} = 5.9, ²J_{P,19} = 9.7, ³J_{P,20} = 12.6, ³J_{8,9} = 15.5 Hz.

T_{Smp} > 280°C

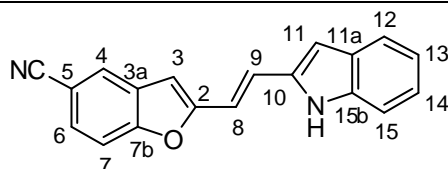
EI-MS (250 - 300°C): *m/z* (%) = 300 (48, [C₁₉H₁₂N₂O₂]⁺), 284 (96, [C₁₁H₅NO₂]⁺), 277 (100, [C₁₉H₁₈P]⁺), 262 (78, [C₁₈H₁₅P]⁺), 199 (24, [C₁₃H₁₂P]⁺).

ESI-MS: *m/z* (%) = 563.2 ([C₃₇H₂₈N₂O₂P]⁺).

C₃₇H₂₈N₂O₂ PBr (642.11)	ber.:	C 69.06	H 4.39	N 4.35
	gef.:	C 69.13	H 4.61	N 4.08.

IR (KBr): 3210.1 (w, -CO-NH-), 3053.2 (w, arom. -C-H), 2223.4 (m, -CN), 1674.4 (s, (E)-C=C-), 1630.1, 1531.6 (s, -CO-NH-), 1436.7, 1112.9 (s, P-Ph) 995.4 cm⁻¹ (m, P-Ph) 748.1, 690.9 (s, -C₆H₅) cm⁻¹.

5.10.8 (E)-2-(2-(1H-Indol-2-yl)-benzofuran-5-carbonitril **231**



231

Nach AAV 15 werden mit 500 mg (0.78 mmol) (E)-2-(3-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)acrylamido)benzyl)triphenylphosphoniumbromid **250** und 95 mg (0.86 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in 10 ml Toluol (abs.) suspendiert. Nach Flash-Säulenchromatographie werden 12 mg (5%) (E)-2-(2-(1H-Indol-2-yl)-benzofuran-5-carbonitril **231** als farbloser Feststoff isoliert. (OM-495)

R_F = 0.51 (PE/EE = 1:1).

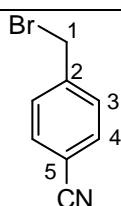
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K): δ = 6.761 (s, 11-H), 6.982-7.021 (m, 13-H), 7.074 (s, 3-H), 7.124-7.165 (m, 14-H), 7.228 (d, 9-H), 7.373 (d, 12-H), 7.379 (d, 8-H), 7.531 (d, 15-H), 7.734 (dd, 6-H), 7.783 (dd, 7-H), 8.140 (dd, 4-H), 11.524 (s br, N-H) ppm.

³J_{8,9} = 16.3, ³J_{6,7} = 8.5, ⁴J_{4,6} = 1.5, ⁵J_{4,7} = 0.5, ³J_{12,13} = 7.9, ³J_{14,15} = 7.9 Hz.

EI-MS : *m/z* (%) = 284 (40, [M]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): *m/z* ber.: 284.095
 gef.: 284.09523 ± 0.0002.

5.10.9 4-(Bromomethyl)benzonitril **244**



244

Nach einer Literaturvorschrift^[128a] werden 500 mg (4.18 mmol, 1.00 Äq.) *p*-Toluolnitril **29** in 5 mL Tetrachlorkohlenstoff unter Erwärmen auf 40°C gelöst. Anschließend werden 376 mg (2.090 mmol, 0.50 Äq.) NBS und 10 mg AIBN zugegeben und mit 2 mL Tetrachlorkohlenstoff in die Reaktionsmischung gespült. Die Reaktion wird für fünf Stunden unter Rückfluss erhitzt, wobei nach zwei und vier Stunden jeweils weitere 188 mg (1.045 mmol, 0.25 Äq.) NBS mit 10 mg AIBN in die Reaktion eingetragen werden. Die Reaktionsmischung wird anschließend auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und der Niederschlag mit 5 mL Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt und es werden 800 mg an gelblichweißem Feststoff erhalten. Nach flash-säulenchromatographischer Aufreinigung (PE/EE = 10:1) des Rohprodukts werden 666 mg (81%) 4-(Brommethyl)-benzonitril **244** als farbloser Feststoff erhalten. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur. (OM-KK-017)

$R_F = 0.60$ (PE/EE = 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 4.468$ (s, 1-H₂), 7.488 (d, 3-H₂), 7.627 (d, 4-H₂) ppm.

$^3J_{3,4} = 8.6$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃, 300 K): $\delta = 31.58$ (1-C), 112.39 (5-C), 118.48 (CN), 129.85 (3-C), 132.73 (4-C), 142.97 (2-C) ppm.

$T_{\text{Smp}} = 115^\circ\text{C}$ (Lit.: 116°C).

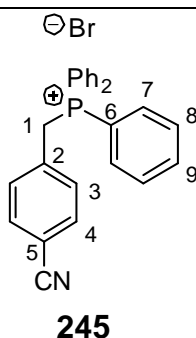
EI-MS (25°C): m/z (%) = 195 (12, [M]⁺), 116 (100, [M-Br]⁺), 89 (18, [C₇H₅]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 194.9684
gef.: 194.96736 ± 0.0010 .

IR (KBr): $\nu = 3068.4$ (w, arom. -C-H), 2924.4 (w, -CH₂-), 2228.8 (s, -CN), 1228.5 (s, -CH₂-Br), 847.0 (s, 1,4-disubstituierter Aromat) cm⁻¹.

C₈H₆NBr (194.97)	ber.:	C 49.01	H 3.08	N 7.14
	gef.:	C 49.06	H 3.09	N 7.15.

5.10.10 (4-Cyanobenzyl)triphenylphosphoniumbromid **245**



In Orientierung an eine Literaturvorschrift^[130] werden 100 mg (0.51 mmol, 1.00 Äq.) 4-(Brommethyl)-benzonitril **244** und 135 mg (0.51 mmol, 1.00 Äq.) Triphenylphosphin vorgelegt und bei Raumtemperatur in 30 mL Chloroform gelöst. Die Reaktion wird anschließend für 72 Stunden bei 60°C fortgesetzt. Eine farblose, klare Lösung entsteht. Zum Beenden der Reaktion wird unter Vakuum bis zur Trockne eingedampft, wobei ein farbloser Feststoff zurückbleibt. Dieser wird in 20 mL Diethylether suspendiert und filtriert. Es verbleiben 206 mg (88%) (4-Cyanobenzyl)triphenylphosphoniumbromid **245** als farbloser Feststoff. (OM-KK-021)

$R_F < 0.05$ (PE/EE = 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, MeOH-d₄, 300 K): δ = 5.136 (d, 1-H₂), 7.234 (dd, 3-H₂), 7.614 (d, 4-H₂), 7.697-7.796 (m, 8/9-H₁₂), 7.906-7.962 (m, 7-H₃) ppm.

$^3J_{3,4} = 8.6$, $^2J_{1,P} = 15.8$, $^4J_{3,P} = 2.5$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, MeOH-d₄, 300 K): δ = 30.79 (d, 1-C), 113.82 (d, 5-C), 118.38 (d, 6-C), 119.07 (CN), 131.61 (d, 8-C), 133.25 (d, 3-C), 133.84 (d, 4-C), 135.00 (d, 2-C), 135.45 (d, 9-C), 136.77 (d, 7-C) ppm.

$^4J_{3,P} = 5.7$, $^2J_{2,P} = 9.0$, $^4J_{4,P} = 3.0$, $^1J_{1,P} = 48.2$, $^2J_{7,P} = 9.8$, $^3J_{8,P} = 12.8$, $^4J_{9,P} = 2.2$ Hz.

$T_{\text{Smp}} > 280^\circ\text{C}$.

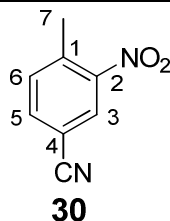
EI-MS (250°C): m/z (%) = 377 (72, $[\text{M}-\text{HBr}]^+$), 277 (100, $[\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{P}]^+$), 262 (12, $[\text{PPh}_3]^+$), 116 (10, $[\text{C}_8\text{H}_6\text{N}]^+$), 89 (8, $[\text{C}_7\text{H}_5]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 376.1256
gef.: 376.12304 ± 0.00026 .

C₂₆H₂₁NPBr (457.06) ber.: C 68.13 H 4.62 N 3.06
gef.: C 68.17 H 4.59 N 3.05.

IR (KBr): ν = 3043.7 (w, arom. -C-H), 2935.8 (m, -CH₂-), 2233.7 (m, -CN), 1439.0 (s, P-Ph), 1112.9 (s, P-Ph), 995.6 (m, P-Ph) 856.0 (s, 1,4-disubstituierter Aromat), 739.1, 685.1 s, R-C₆H₅) cm⁻¹.

5.10.11 4-Methyl-3-nitrobenzonitril **30**



In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[177] werden in einem 250 mL Rundkolben 100 mL 100%ige Salpetersäure vorgelegt. Unter Rühren werden 12.1 g (103.29 mmol, 1.00 Äq.) *p*-Toluolnitril **29** tropfenweise hinzugegeben, wobei sich die orangene Reaktionslösung erwärmt, verfärbt (gelb) und nitrose Gase (Braunfärbung) entstehen. Die Reaktion wird für 2 Stunden unter Rühren bei Raumtemperatur fortgesetzt bevor sie durch die Zugabe von 50 mL dest. Wasser abgebrochen wird. Um die Fällung zu vervollständigen, wird auf 0°C gekühlt. Der Niederschlag wird filtriert, mit 50 mL dest. Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Die Mutterlauge wird mit 10%iger Natronlauge neutralisiert und dreimal mit je 25 mL Essigester extrahiert. Die org. Phasen werden vereinigt, mit 50 mL ges. NaCl-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Feststoffe werden vereinigt und aus Ethanol umkristallisiert. Hierbei werden 16.20 g (97%) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril **30** als blassgrüne Nadeln erhalten. Die analytischen Daten entsprechen der Literatur. (OM-465)

R_F = 0.52 (PE/EE = 1:1).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 2.70 (s, 7-H₃), 7.52 (d, 6-H), 7.79 (dd, 5-H), 8.28 (d, 3-H) ppm.

³J_{5,6} = 8.0 Hz, ⁴J_{3,5} = 1.7 Hz.

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃, 300 K): δ = 20.95 (7-C), 111.57 (4-C), 116.79 (CN), 128.54 (3-C), 134.16 (6-C), 135.80 (5-C), 139.17 (1-C), 149.39 (2-C) ppm.

T_{Smp} = 104 - 108°C.

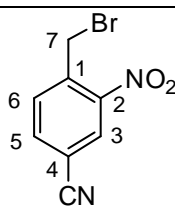
EI-MS (30°C): *m/z* (%) = 162 (12, [M]⁺), 145 (100, [C₈H₅N₂O]⁺), 117 (50, [C₈H₇N]⁺), 90 (35, [C₇H₆]⁺)^[30].

EI-MS (hochaufgelöst): *m/z* ber.: 162.0469
 gef.: 162.04241 ± 0.00005.

IR (KBr): ν = 3089 (m, arom. -C-H), 2235 (s, -CN), 1526, 1350, 908, 838 (s, arom., -NO₂) cm⁻¹.

C₈H₆N₂O₂ (162.04)	ber.:	C 49.01	H 3.08	N 7.14
	gef.:	C 48.88	H 3.13	N 6.98.

5.10.12 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzonitril **242**



242

Nach einer Literaturvorschrift^[128a] werden 500 mg (3.08 mmol, 1.00 Äq.) 4-Methyl-3-nitrobenzonitril **30** in 5 mL Tetrachlorkohlenstoff unter Erwärmen auf 40°C gelöst. Anschließend werden 277 mg (1.54 mmol, 0.50 Äq.) NBS und 10 mg AIBN zugegeben und mit 2 mL Tetrachlorkohlenstoff in die Reaktionsmischung gespült. Die Reaktion wird für 22 Stunden unter Rückfluss erhitzt und über DC-Kontrolle verfolgt, wobei nach zwei und vier Stunden jeweils weitere 139 mg (0.77 mmol, 0.25 Äq.) NBS mit 10 mg AIBN in die Reaktion eingetragen werden. Zusätzlich werden nach sechs und acht Stunden jeweils weitere 10 mg an

AIBN zugegeben. Zum Beenden wird die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt, filtriert und der Niederschlag mit 5 mL Tetrachlorkohlenstoff gewaschen. Das gelbe Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Nach der flash-säulenchromatographischen Aufreinigung (PE/ET 10:1 auf 2:1) des Rohprodukts werden 365 mg (49%) 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzonitril **242** als blassgelber Feststoff erhalten, sowie 103 mg (10.4%) des geminal dibromierten Nebenprodukts **248**. (OM-KK-007, OM-KK-010, OM-KK-012, **OM-KK-018**)

$R_F = 0.49$ (PE/EE = 1:1)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 4.834$ (s, 7- H_2), 7.757 (d, 6-H), 7.893 (dd, 5-H), 8.329 (d, 3-H) ppm.

$^3J_{5,6} = 8.1$, $^4J_{3,5} = 1.6$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 27.41$ (7-C), 114.03 (4-C), 116.18 (CN), 129.19 (3-C), 133.82 (6-C), 136.60 (5-C), 137.78 (1-C), 148.18 (2-C) ppm.

$T_{\text{Smp}} = 103 - 107^\circ\text{C}$.

EI-MS: m/z (%) = 240 (2, $[\text{M}]^+$), 196 (4, $[\text{M}-\text{NO}_2]^+$), 161 (60, $[\text{M}-\text{Br}]^+$), 117 (100, $[\text{C}_7\text{H}_3\text{NO}]^+$), 115 (40, $[\text{C}_8\text{H}_5\text{N}]^+$), 88 (20, $[\text{C}_7\text{H}_4]^+$).

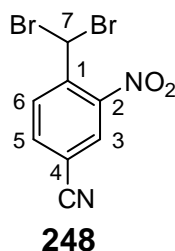
IR (KBr): $\nu = 3083.6$ (w, arom. -C-H, VS), 2924.4 (C-H, VS), 2234.9 (s, -CN, VS), 1615.4 (C=C, VS), 1531.8 (N=O, VS), 1221.0 (s, -CH, DS), 621.8 (s, C-Br, VS) cm^{-1} .

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 239.9534
gef.: 239.95733 \pm 0.00039.

C₈H₅N₂BrO₂ (239.95)	ber.:	C 39.86	H 2.09	N 11.62
	gef.:	C 40.24	H 2.22	N 11.51.

Nebenprodukt

4-Dibrommethyl-3-nitrobenzonitril **248**:



$R_F = 0.49$ (PE/EE = 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 7.430$ (s, 7-H), 7.995 (dd, 5-H), 8.232 (d, 3-H), 8.393 (d, 6-H) ppm.

$^3J_{5,6} = 8.3$, $^4J_{3,5} = 1.7$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , 300 K): $\delta = 32.39$ (7-C), 114.91 (4-C), 115.83 (CN), 128.29 (3-C), 134.03 (6-C), 136.99 (5-C), 140.52 (1-C), 144.34 (2-C) ppm.

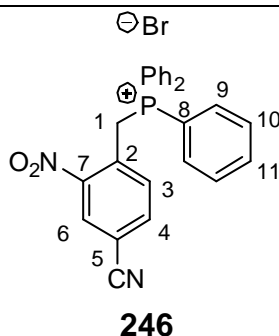
EI-MS : m/z (%) = 239 (36, $[\text{C}_8\text{H}_4\text{BrN}_2\text{O}_2]^+$), 194 (20, $[\text{C}_8\text{H}_4\text{BrN}]^+$), 160 (100, $[\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{O}_2]^+$), 117 (100, $[\text{C}_7\text{H}_3\text{NO}]^+$), 115 (40, $[\text{C}_8\text{H}_4\text{N}]^+$), 88 (20, $[\text{C}_7\text{H}_4]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 317.8639
 gef.: 317.86173 \pm 0.00022.

IR (KBr): $\nu = 3081.2$ (w, arom. -C-H, VS), 2923.8 (C-H, VS), 2241.2 (s, -CN, VS), 1615.4 (C=C, VS), 1538.8 (N=O, VS), 1354.3 (s, -CH, DS), 641.9 (s, C-Br, VS) cm^{-1} .

$\text{C}_8\text{H}_4\text{N}_2\text{Br}_2\text{O}_2$ (317.86)	ber.:	C 30.03	H 1.26	N 8.76
	gef.:	C 30.13	H 1.36	N 8.67.

5.10.13 (4-Cyano-2-nitrobenzyl)triphenylphosphoniumbromid **246**



In Orientierung an eine Literaturvorschrift^[130] werden 387 mg (1.61 mmol, 1.00 Äq.) 4-(Brommethyl)-3-nitrobenzonitril **242** und 425 mg (1.61 mmol, 1.00 Äq.) Triphenylphosphin vorgelegt und in 10 mL Chloroform gelöst. Die Reaktion wird unter Rühren für 24 Stunden bei 60°C fortgesetzt. Zum Beenden der Reaktion wird die orangegelbe Lösung im Vakuum vom Lösungsmittel befreit, wobei 800 mg (99%) (4-Cyano-2-nitrobenzyl)triphenylphosphonium-bromid **246** als gelber Feststoff erhalten werden. (OM-KK-020)

$R_F < 0.05$ (PE/EE = 1:1).

¹H-NMR (500 MHz, MeOH-d₄, 300 K): δ = 6.223 (d, 1-H₂), 7.568 - 7.868 (m, Aryl-H₁₅; 4-H), 8.154 (dd, 6-H), 8.402 (dd, 3-H) ppm.

$^3J_{7,6} = 8.2$, $^2J_{1,P} = 15.5$, $^4J_{6,4} = 1.7$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, MeOH-d₄, 300 K): δ = 28.51 (1-C), 114.15 (5-C), 115.95 (CN), 116.69 (d, C-8), 128.99 (6-C), 129.96 (d, 2-C), 130.69 (10-C), 134.29 (d, 9-C), 135.79 (d, 11-C), 136.95 (d, 4-C), 137.30 (3-C), 148.58 (d, 7-C) ppm.

$^1J_{1,P} = 48.6$, $^1J_{8,P} = 86.1$, $^2J_{9,P} = 10.5$, $^3J_{10,P} = 12.3$, $^4J_{11,P} = 2.3$, $^2J_{2,P} = 9.4$, $^3J_{3,P} = 5.7$, $^4J_{6,P} = 5.8$ Hz.

$T_{\text{Smp}} > 280^\circ\text{C}$ (ab $\sim 100^\circ\text{C}$ Zersetzen unter Bildung brauner Gase).

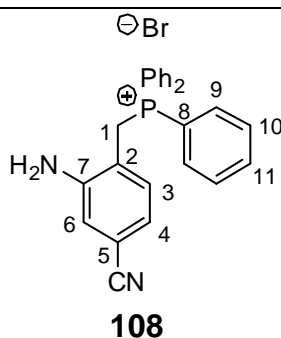
EI-MS (200 - 250°C): m/z (%) = 423 (8, [M - Br]⁺), 422 (24, [M - HBr]⁺), 395 (100, [C₂₅H₁₈N₂OP]⁺), 377 (10, [C₂₆H₂₀NP]⁺), 277 (100, [C₁₉H₁₈P]⁺), 262 (12, [PPh₃]⁺).

ESI-MS: m/z (%): 423.3 ([M - Br]⁺).

IR (KBr): ν = 3055.5 (w, arom. -C-H), 2857.1 (w, -CH₂-), 2236.5 (m, -CN), 1536.5 (s, arom. -NO₂), 1437.8 (s, P-Ph), 1345.7 (s, C-NO₂), 1110.1 (s, P-Ph), 751.6, 690.7 (s, R-C₆H₅) cm⁻¹.

C₂₆H₂₀N₂O₂BrP (503.33)	ber.:	C 62.04	H 4.01	N 5.57
	gef.:	C 62.11	H 4.49	N 5.36.

5.10.14 (4-Cyano-2-Aminobenzyl)triphenylphosphoniumbromid **108**



Nach AAV 16 werden aus 3.58 g (7.11 mmol) (4-Cyano-2-nitrobenzyl)triphenylphosphoniumbromid **246** und 757 mg (10%, 0.71 mmol) Palladium auf Aktivkohle in 100 mL Chloroform/Methanol (4:1 v:v) 2.82 g (84%) (4-Cyano-2-aminobenzyl)-triphenylphosphoniumbromid **108** als graues Pulver, nach suspendieren in Aceton, erhalten. (OM-610)

$R_F = 0.5$ (DCM/MeOH + NH₃ (aq.) = 8:2).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, 300 K): δ = 5.197 (d, 1-H₂), 5.840 (s br, NH₂), 6.694 (dd, 4-H), 6.762 (dd, 3-H), 6.888 (d, 6-H), 7.568 - 7.680-7.763 (m, Aryl-H₁₂), 7.851-7.929 (m, Aryl-H₃) ppm.

$^3J_{3,4} = 8.0$, $^2J_{1,P} = 15.6$, $^4J_{7,P} = 2.5$, $^4J_{6,4} = 1.2$ Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-d₆, 300 K): δ = 24.42 (d, 1-C), 111.60 (d, 5-C), 115.08 (d, 2-C), 117.87 (d, 8-C), 117.90 (CN), 118.14 (d, 4-C), 118.79 (6-C), 129.91 (d, 10-C), 132.42 (d, 3-C), 134.06 (d, 9-C), 134.98 (d, 11-C), 149.17 (d, 7-C) ppm.

$^1J_{1,P} = 47.4$, $^1J_{8,P} = 85.5$, $^3J_{9,P} = 9.9$, $^4J_{10,P} = 12.5$, $^5J_{11,P} = 2.2$, $^2J_{2,P} = 8.2$, $^3J_{3,P} = 5.1$, $^4J_{6,P} = 2.7$, $^3J_{7,P} = 4.7$ Hz.

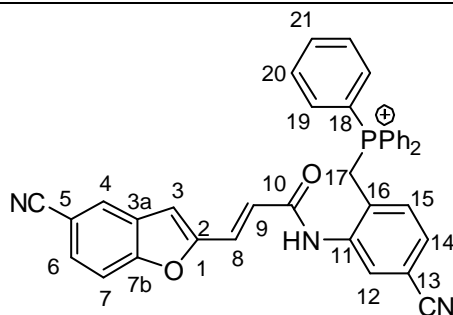
EI-MS (180°C): m/z (%) = 277 (100, [C₁₉H₁₈P]⁺), 262 (12, [PPh₃]⁺), 199 (16, [C₁₃H₁₂P]⁺), 117 (16, [C₇H₅N₂]⁺).

ESI-MS: m/z (%): 377.4 ([C₂₆H₂₀NP]⁺).

C₂₆H₂₂N₂PBr (472.07)	ber.:	C 65.97	H 4.68	N 5.92
	gef.:	C 63.93	H 4.57	N 5.73.

IR (KBr): ν = 3384, 1600 (-NH₂), 2875 (-CH₂-), 2226 (-CN), 1437, 1111, 996 (P-Ph), 745, 684 (R-Ph) cm⁻¹.

5.10.15 (*E*)-(4-Cyano-2-(3-(5-cyanobenzofuran-2-yl)acrylamido)benzyl)-triphenylphosphoniumbromid **237**



237

In Anlehnung an eine Literaturvorschrift^[123] werden 2.499 g (10.79 mmol, 1.00 Äq.) Säurechlorid **239** in 20 mL DCM (abs.) (2 ml/mmol) gelöst. Im Anschluss werden 6.13 g (12.95 mmol, 1.20 Äq.) (2-Amino-4-cyanobenzyl)triphenylphosphoniumbromid **108** gelöst in 26 ml DCM und 2 ml Pyridin (abs.) zugegeben, worauf die rote Lösung gelblich erscheint. Die Reaktion wird 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt und bei RT für 30 h nachgerührt. Zum Beenden wird die entstandene Suspension filtriert. Das Filtrat wird im Vakuum bis zur Trockne eingedunstet. Der braune Rückstand wird in 100 ml DCM aufgenommen und sukzessive mit 50 ml 15%iger Na₂CO₃ Lösung, 50 ml 1N HCl und 50 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Na₂SO₄ getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Flash-Säulenchromatographie (DCM zu DCM/MeOH 99:1-95:5) wird nach Evaporieren der Wertfraktionen ein brauner Feststoff erhalten, der in Aceton suspendiert und filtriert wird. Das Filtrat wird eingedunstet und der Prozess wiederholt. Insgesamt werden hierdurch 4.19 g (58%) an (*E*)-(4-Cyano-2-(3-(5-cyanobenzofuran-2-yl)acrylamido)benzyl)-triphenylphosphoniumbromid **237** als beiges bis blassgelbes Pulver erhalten. (OM-608)

R_F = 0.45 (DCM/MeOH = 9:1).

¹H-NMR (500 MHz, MeOH-d₄, 300 K): δ = 5.851 (d, 17-H₂), 7.069 (d, 9-H), 7.226 (dd, 15-H), 7.376 (d, 8-H), 7.401 (s, 3-H), 7.452 (d, 14-H), 7.642-7.748 (m, 19-H₆; 20-H₆), 7.795-7.897 (m, 21-H₃; 7-H; 6-H), 8.252 (s, 12-H), 8.284 (s, 4-H), 11.04 (s br, -NH-) ppm.

²J_{P,17} = 15.5, **³J_{14,15}** = 8.1, **⁵J_{12,15}** = 2.6, **³J_{8,9}** = 15.5 Hz.

¹³C-NMR (125 MHz, MeOH-d₄, 300 K): δ = 28.91 (d, 17-C), 106.38 (5-C), 110.31 (3-C), 111.41 (d, 11-C), 112.77 (7-C), 117.32 (d, 18-C), 118.08 (CN an 13-C), 119.03 (CN), 123.58 (9-C), 125.55 (d, 16-C), 127.11 (8-C), 127.16 (4-C), 127.70 (14-C/12-C), 128.87 (3a-C), 129.70 (6-C), 130.12 (d, 20-C), 133.42 (d, 15-C), 133.88 (d, 19-C), 135.10 (d, 21-C), 138.57 (d, 11-C), 154.77 (2-C), 156.34 (7b-C), 162.92 (10-C) ppm.

¹J_{18-P} = 85.5, ¹J_{P,17} = 47.0, ³J_{P,15} = 4.4, ⁵J_{P,13} = 3.8, ³J_{P,11} = 5.7, ²J_{P,19} = 9.9, ³J_{P,20} = 12.5 Hz.

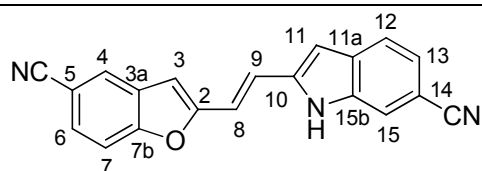
EI-MS (250 - 300°C): *m/z* (%) = 325 (8, [C₂₀H₁₁N₃O₂]⁺), 309 (60, [C₂₀H₁₁N₃O]⁺), 277 (100, [C₁₉H₁₈P]⁺), 262 (24, [PPh₃]⁺), 183 (36, [C₁₁H₇N₂O]⁺).

ESI-MS: *m/z* (%) = 588.18 (100, [C₃₈H₂₇N₃O₂P]⁺).

IR (KBr): ν = 3521.8 (w, -CO-NH-), 3059.8 (w, arom. -C-H), 2868.6; 2792.0 (m, -CH₁-, VS), 2226.2 (m, -CN), 1689.1, 996.0 (s, (*E*)-C=C-), 1633.0, 1538.3 (s, -CO-NH-), 1438.2, 1112.7 (s, P-Ph) 996.0 (m, P-Ph) 742.9, 688.1 (s, -C₆H₅) cm⁻¹.

C₃₈H₂₇N₃O₂PBr (668.518)	ber.:	C 68.27	H 4.07	N 6.29
	gef.:	C 70.33	H 4.30	N 6.39.

5.10.16 (*E*)-2-(2-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)vinyl)-1*H*-indol-6-carbonitril **14**



Variante 1

In Orientierung an AAV 11 werden 1.90 g 6-Cyano-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-iodindol **103** (5.16 mmol) und 1.75 g 5-Cyano-2-vinylbenzofuran **36** (10.32 mmol), 118 mg Palladiumacetat (0.52 mmol), 406 mg Triphenylphosphan (1.55 mmol), 3.6 mL NEt₃ (25.80 mmol) in 35 mL Acetonitril (abs.) vorgelegt und für 72 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach 24 Stunden Reaktionszeit werden 78 mg Palladiumacetat (0.03 mmol) hinzugegeben. Nach Aufarbeitung wird das Rohprodukt flash-säulenchromatographisch aufgereinigt (Laufmittel: PE/EE 90:10 nach 1:1). Dabei werden 217 mg (17%) (*E*)-2-(2-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)vinyl)-1*H*-indol-6-carbonitril **14** in Form eines gelben Feststoffs erhalten. (OM-698)

Variante 2

Nach AAV 15 werden 2.72 g (4.07 mmol) (*E*)-(4-Cyano-2-(3-(5-cyanobenzofuran-2-yl)acrylamido)benzyl)triphenylphosphoniumbromid **237** mit 3.05 ml (4.88 mmol) Kalium-*tert*-butanolat in THF (1.6 mol/l) zur Reaktion gebracht. Nach Flash-Säulenchromatographie werden 950 mg (75%) (*E*)-2-(2-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)vinyl)-1*H*-indol-6-carbonitril **14** als gelber Feststoff isoliert.

$R_F = 0.35$ (PE/EE 1:1).

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO- d_6 , 300 K): $\delta = 6.876$ (s, 11-H), 7.122 (s, 3-H), 7.304 (d, 13-H), 7.372 (s, 8/9-H₂), 7.673 (d, 12-H), 7.725 (d, 6-H), 7.763 (d, 7-H), 7.820 (s, 15-H), 8.131 (s, 4-H), 12.042 (s br, N-H) ppm.

$^3J_{6,7} = 8.4$, $^3J_{12,13} = 8.1$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, DMSO- d_6 , 300 K): $\delta = 103.49$ (14-C), 104.69 (11-C), 105.49 (3-C), 106.06 (5-C), 112.21 (7-C), 115.59 (15-C), 116.64 (8-C), 119.09 (CN), 120.37 (CN'), 121.23 (12-C), 121.39 (9-C), 122.06 (13-C), 126.01 (4-C), 128.58 (6-C), 129.40 (3a-C), 131.29 (11a-C), 136.15 (15b-C), 139.40 (10-C), 155.97 (7b-C), 156.21 (2-C) ppm.

EI-MS: m/z (%): 309 (100, $[M]^+$), 282 (8, $[C_{19}H_{10}N_2O]^+$) 142 (8, $[C_9H_5N]^+$).

EI-MS (hochaufgelöst): m/z ber.: 309.0903

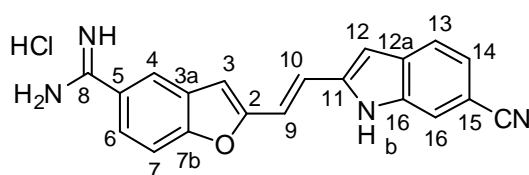
gef.: 309.09002 \pm 0.0003.

IR (Film): $\nu = 3334.2$ (w, -NH-), 2922.6 (w, arom. -C-H), 2851.5; (m, -CH-, VS), 2214.4 (s, -CN), 1668.1, 1611.2, 1461.9, 1316.3, 1265.9, 946.3 (s, (*E*)-C=C-), 810.6 cm^{-1} .

5.10.17 (*E*)-2-(2-(5-Carbamimidoylbenzofuran-2-yl)vinyl)-1*H*-indol-6-carboximidamid (Fast Blue) **13**

Variante 1

In Orientierung an die Literaturvorschrift^[138] werden 200 mg (0.647 mmol, 1 Äq.) (*E*)-2-(2-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)vinyl)-1*H*-indol-6-carbonitril **14** in 20 ml THF (abs.) suspendiert und bei Raumtemperatur mit 7.76 ml (7.76 mmol, 12 Äq.) LiHMDS (1 M in THF) versetzt und für drei Tage gerührt. Die Reaktionslösung wird im Anschluss auf 0°C gekühlt und mit 10.34 ml (12.93 mmol, 20 Äq.) ethanolischer HCl (1.25 M) versetzt. Nach 48 stündigem Rühren wird zum Beenden der Reaktion im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt. Das verbleibende Rohprodukt wird in EE suspendiert und filtriert. Es verbleiben 210 mg (89%) (*E*)-2-(2-(6-Cyano-1*H*-indol-2-yl)vinyl)benzofuran-5-carboximidamid **251** in Form eines braunen Feststoffs als Produkt. (OM-711)



251

R_F = 0.25 (DCM/MeOH 9:1).

¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆, 300 K): δ = 6.853 (s, 12-H), 7.142 (s, 3-H), 7.261 (dd, 14-H), 7.376 (d, 9-H), 7.643 (d, 10-H), 7.662 (d, 13-H), 7.757 (d, 7-H), 7.823 (d, 16-H), 7.996 (dd, 6-H), 8.379 (d, 4-H), 9.527 (s br, N-H₂), 9.933 (s br, N-H₂), 13.181 (s br, N-H) ppm.

³*J*_{6,7} = 8.7, ³*J*_{13,14} = 8.2, ³*J*_{9,10} = 16.3, ⁴*J*_{4,6} = 1.9, ⁴*J*_{14,16} = 1.6 Hz.

¹³C-NMR (125MHz, DMSO-*d*₆, 300 K): δ = 103.11 (15-C), 104.50 (12-C), 105.99 (3-C), 111.40 (7-C), 115.87 (16-C), 117.62 (9-C), 120.75 (CN), 121.42 (13-C), 121.94 (10-C), 121.95 (14-C), 122.33 (4-C), 122.92 (5-C), 125.47 (6-C), 129.09 (3a-C), 131.42 (12a-C), 136.47 (16b-C), 139.90 (11-C), 156.44 (2-C), 157.00 (7b-C), 165.91 (8-C) ppm.

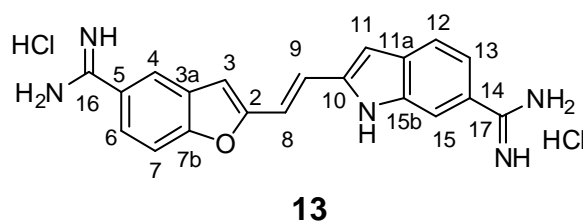
EI-MS: *m/z* (%): 326 (1, [M]⁺), 309 (100, [M-NH₃]⁺), 282 (16, [C₁₉H₁₀N₂O]⁺).

ESI-MS: *m/z* (%): 327.1 ([M+H]⁺).

EI-MS (hochaufgelöst von Fragmentation): *m/z* ber.: 309.0903
 gef.: 309.08587 ± 0.0044.

IR (Film): ν = 3397.5 (s, -NH-), 2216.9 (s, -CN), 1674.1 cm⁻¹.

Variante 2



In Orientierung an die Literaturvorschrift^[178] werden 160 mg (0.52 mmol, 1 Äq.) (*E*)-2-(2-(5-Cyanobenzofuran-2-yl)vinyl)-1*H*-indol-6-carbonitril **14** in 30 ml EtOH (abs.) gelöst und auf 0°C gekühlt. Im Anschluss wird für 30 Minuten HCl-Gas durchgeleitet und für drei Tage nachgerührt bis die chromatographische Reaktionskontrolle die vollständige Umsetzung des Edukts anzeigt. Die Lösung wird im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt, der erhaltene braune Feststoff in 30 ml EtOH (abs.) gelöst und für 30 Minuten Ammoniak-Gas durchgeleitet. Nach 72 stündigem Rühren wird im Vakuum bis zur Trockne eingeeengt, aus 2 N HCl ausgefällt und mit Aceton nachgespült. Es verbleiben 126 mg (58%) (*E*)-2-(2-(5-Carbamimidoylbenzofuran-2-yl)vinyl)-1*H*-indol-6-carboximidamid (Fast Blue) **13** in Form eines braunen Feststoffs als Produkt. Die spektroskopischen Daten entsprechen der Literatur.^[21] (OM-713)

¹**H-NMR** (500MHz, MeOH-d₄, 300 K): δ = 6.805 (s, 11-H), 7.031 (s, 3-H), 7.267 (d, 8-H), 7.390 (d, 9-H), 7.442 (d, 13-H), 7.682-7.712 (m, 7-H, 12-H), 7.734 (dd, 6-H), 7.916 (dd, 15-H), 8.074 (dd, 4-H) ppm.

³*J*_{6,7} = 8.5, ³*J*_{9,10} = 16.2, ⁴*J*_{4,6} = 1.9, ⁴*J*_{14,17} = 1.7, ³*J*_{14,13} = 8.4 Hz.

¹³**C-NMR** (125MHz, MeOH-d₄, 300 K): δ = 105.64 (11-C), 106.80 (3-C), 112.57 (15-C), 112.78 (7-C), 117.91 (8-C), 119.60 (13-C), 122.23 (12-C), 122.28 (4-C), 122.65 (9-C), 122.66 (14-C), 124.59 (5-C), 125.71 (6-C), 131.33 (3a-C), 134.70 (11a-C), 138.40 (15b-C), 141.57 (10-C), 158.48 (2-C), 159.19 (7b-C), 168.64 (16-C), 169.02 (17-C) ppm.

ESI-MS (APCI): *m/z* (%): 344.2 ([M+H]⁺).

EI-MS: *m/z* (%): 309 (100, [C₂₀H₁₁N₃O]⁺), 282 (8, [C₁₉H₁₀N₂O]⁺) 142 (8, [C₉H₅N]⁺).

IR (KBr): ν = 3132.0 (s, -NH-), 1670.0, 1532.2, 1458.0, 1270.5, 946.1 cm⁻¹.

6 Anhang

6.1 Kristallstrukturdaten

6.1.1 (*E*)-2-(3-Oxobut-1-enyl)-5-brom-benzofuran 228

Summenformel	C ₁₂ H ₉ BrO ₂	
Molekulargewicht	265.10 g mol ⁻¹	
Kristallgröße	0.50 x 0.36 x 0.16 mm ³ , leicht gelbe Platten	
Raumgruppe	P 21/c, monoklin	
Gitterkonstanten	a = 13.021(2) Å	α = 90
	b = 13.824(2) Å	β = 91.33(1)
	c = 5.8325(9) Å	γ = 90
	V = 1049.6(3) Å ³	
	Z = 4	F(000) = 528
Temperatur	299(2) K	
Dichte	1.678 g/cm ³	
_diffn_radiation_wavelength	0.71073	
_diffn_radiation_type	MoKα	
_diffn_radiation_source	fine-focus sealed tube	
_diffn_radiation_monochromator	graphite	
_diffn_measurement_method	Rotation method data acquisition using omega and phi scans	
_diffn_detector_area_resol_mean	?	
_diffn_standards_number	?	
_diffn_standards_interval_count	?	
_diffn_standards_interval_time	?	
_diffn_standards_decay_%	0	
_diffn_reflns_number	5682	
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.1393	
_diffn_reflns_av_signal/netI	0.0834	
_diffn_reflns_limit_h_min	-16	
_diffn_reflns_limit_h_max	15	
_diffn_reflns_limit_k_min	-8	
_diffn_reflns_limit_k_max	17	
_diffn_reflns_limit_l_min	-7	
_diffn_reflns_limit_l_max	7	
_diffn_reflns_theta_min	2.95	
_diffn_reflns_theta_max	26.35	
_reflns_number_total	2077	
_reflns_number_gt	1559	
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)	

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F, with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not

relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	calc w=1/[\(s^2(Fo^2) + (0.1264P)^2 + 9.6720P\)] where P=(Fo^2+2Fc^2)/3
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	constr
_refine_ls_extinction_method	SHELXL
_refine_ls_extinction_coef	0.032(6)
_refine_ls_extinction_expression	$F_c^* = k F_c [1 + 0.001 x F_c^2 \lambda^3 / \sin(2\theta)]^{-1/4}$
_refine_ls_number_reflns	2077
_refine_ls_number_parameters	138
_refine_ls_number_restraints	12
_refine_ls_R_factor_all	0.1200
_refine_ls_R_factor_gt	0.0962
_refine_ls_wR_factor_ref	0.2753
_refine_ls_wR_factor_gt	0.2526
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.078
_refine_ls_restrained_S_all	1.092
_refine_ls_shift/su_max	0.009
_refine_ls_shift/su_mean	0.000

6.1.1.1 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i a_j a_{ai}$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq.}}$
C(1)	0.5385(6)	0.6032(6)	-0.1785(14)	0.0300(16)
C(2)	0.6257(6)	0.5738(6)	-0.2825(15)	0.0347(18)
H(2)	0.6232	0.5455	-0.4272	0.042
C(3)	0.7180(6)	0.5875(7)	-0.1651(16)	0.039(2)
H(3)	0.7798	0.5687	-0.2288	0.047
C(4)	0.7160(6)	0.6305(6)	0.0530(15)	0.0352(18)
C(5)	0.6299(6)	0.6583(6)	0.1584(14)	0.0330(18)
H(5)	0.6323	0.6860	0.3037	0.040
C(6)	0.5366(6)	0.6438(5)	0.0396(14)	0.0303(17)
C(7)	0.4311(7)	0.6604(6)	0.0840(15)	0.0367(19)
H(7)	0.4046	0.6868	0.2169	0.044
C(8)	0.3760(6)	0.6305(6)	-0.1037(17)	0.0366(19)
C(9)	0.2673(6)	0.6312(6)	-0.1584(17)	0.039(2)
H(9)	0.2220	0.6427	-0.0405	0.047
C(10)	0.2288(7)	0.6165(7)	-0.3673(17)	0.043(2)

H(10)	0.2752	0.6032	-0.4819	0.052
C(11)	0.1205(7)	0.6190(8)	-0.435(2)	0.052(3)
C(12)	0.0390(8)	0.6258(8)	-0.261(2)	0.057(3)
H(12A)	-0.0020	0.6824	-0.2898	0.068
H(12B)	0.0702	0.6301	-0.1103	0.068
H(12C)	-0.0038	0.5693	-0.2698	0.068
O(1)	0.4397(4)	0.5951(4)	-0.2673(10)	0.0372(14)
O(2)	0.0971(7)	0.6147(8)	-0.6395(16)	0.079(3)
Br(1)	0.84516(7)	0.64400(8)	0.21066(19)	0.0537(6)

6.1.1.2 Bindungslängen (Å)

C(1)-C(2)	1.362(11)	C(7)-H(7)	0.9300
C(1)-O(1)	1.380(9)	C(8)-O(1)	1.369(10)
C(1)-C(6)	1.391(11)	C(8)-C(9)	1.444(11)
C(2)-C(3)	1.383(12)	C(9)-C(10)	1.323(14)
C(2)-H(2)	0.9300	C(9)-H(9)	0.9300
C(3)-C(4)	1.405(12)	C(10)-C(11)	1.455(13)
C(3)-H(3)	0.9300	C(10)-H(10)	0.9300
C(4)-C(5)	1.348(12)	C(11)-O(2)	1.228(14)
C(4)-Br(1)	1.907(8)	C(11)-C(12)	1.488(15)
C(5)-C(6)	1.398(12)	C(12)-H(12A)	0.9600
C(5)-H(5)	0.9300	C(12)-H(12B)	0.9600
C(6)-C(7)	1.423(12)	C(12)-H(12C)	0.9600
C(7)-C(8)	1.359(13)		

6.1.1.3 Bindungswinkel (deg)

C(2)-C(1)-O(1)	126.0(7)	C(6)-C(7)-H(7)	126.3
C(2)-C(1)-C(6)	124.1(7)	C(7)-C(8)-O(1)	110.7(7)
O(1)-C(1)-C(6)	109.9(7)	C(7)-C(8)-C(9)	132.2(8)
C(1)-C(2)-C(3)	117.6(8)	O(1)-C(8)-C(9)	117.1(8)
C(1)-C(2)-H(2)	121.2	C(10)-C(9)-C(8)	123.4(9)
C(3)-C(2)-H(2)	121.2	C(10)-C(9)-H(9)	118.3
C(2)-C(3)-C(4)	118.2(7)	C(8)-C(9)-H(9)	118.3
C(2)-C(3)-H(3)	120.9	C(9)-C(10)-C(11)	126.1(9)
C(4)-C(3)-H(3)	120.9	C(9)-C(10)-H(10)	116.9
C(5)-C(4)-C(3)	124.5(8)	C(11)-C(10)-H(10)	116.9
C(5)-C(4)-Br(1)	119.1(6)	O(2)-C(11)-C(10)	118.6(10)
C(3)-C(4)-Br(1)	116.3(6)	O(2)-C(11)-C(12)	120.1(9)
C(4)-C(5)-C(6)	117.1(7)	C(10)-C(11)-C(12)	121.3(10)
C(4)-C(5)-H(5)	121.4	C(11)-C(12)-H(12A)	109.5
C(6)-C(5)-H(5)	121.4	C(11)-C(12)-H(12B)	109.5
C(1)-C(6)-C(5)	118.5(7)	H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(1)-C(6)-C(7)	105.6(8)	C(11)-C(12)-H(12C)	109.5
C(5)-C(6)-C(7)	135.9(8)	H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
C(8)-C(7)-C(6)	107.3(8)	H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(8)-C(7)-H(7)	126.3	C(8)-O(1)-C(1)	106.5(6)

6.1.1.4 Anisotrope Auslenkungsparameter (Å²)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(1)	0.017(4)	0.039(4)	0.033(4)	0.001(3)	-0.012(3)	-0.001(3)
C(2)	C2 0.018(4)	0.051(5)	0.035(4)	-0.008(4) -	0.001(3)	0.005(3)
C(3)	C3 0.011(4)	0.056(5)	0.049(5)	-0.002(4)	0.002(3)	0.000(3)
C(4)	C4 0.018(4)	0.049(5)	0.039(4)	-0.002(4)	-0.009(3)	-0.005(3)
C(5)	0.027(4)	0.043(4)	0.029(4)	-0.004(3)	-0.013(3)	-0.006(3)
C(6)	0.019(4)	0.038(4)	0.034(4)	0.001(3)	0.007(3)	-0.004(3)
C(7)	0.026(4)	0.050(5)	0.034(4)	-0.003(3)	0.001(4)	0.001(3)
C(8)	0.015(4)	0.045(4)	0.050(5)	-0.005(4)	0.002(4)	0.002(3)
C(9)	0.011(4)	0.051(5)	0.054(6)	0.001(4)	0.001(4)	0.002(3)
C(10)	0.027(5)	0.056(5)	0.047(5)	-0.006(4)	0.000(4)	-0.003(4)
C(11)	0.022(5)	0.066(6)	0.068(7)	-0.008(5)	-0.015(5)	0.007(4)
C(12)	0.019(4)	0.085(6)	0.067(6)	-0.002(5)	-0.005(4)	0.003(4)
O(1)	0.027(3)	0.047(3)	0.037(3)	-0.006(3)	-0.007(3)	-0.002(2)
O(2)	0.045(5)	0.124(6)	0.068(5)	-0.008(5)	-0.030(4)	0.007(4)
Br(1)	0.0212(6)	0.0785(9)	0.0606(8)	0.0010(5)	-0.0160(4)	-0.0081(4)

6.1.1.5 Torsionswinkel (deg)

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.6(8)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-178.7(9)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.6(13)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	166.3(10)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	0.1(13)	O(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-12.6(13)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	1.0(14)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	-178.1(9)
C(2)-C(3)-C(4)-Br(1)	178.2(6)	C(9)-C(10)-C(11)-O(2)	171.9(11)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-0.6(13)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	-8.7(17)
Br(1)-C(4)-C(5)-C(6)	-177.7(6)	C(7)-C(8)-O(1)-C(1)	-0.1(9)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	2.0(12)	C(9)-C(8)-O(1)-C(1)	179.1(7)
O(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-179.8(7)	C(2)-C(1)-O(1)-C(8)	178.0(8)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	-177.9(8)	C(6)-C(1)-O(1)-C(8)	-0.2(9)
O(1)-C(1)-C(6)-C(7)	0.3(9)		
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.8(11)		
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	179.1(9)		
C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.3(9)		
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	179.8(9)		
C(6)-C(7)-C(8)-O(1)	0.2(10)		

6.1.2 (E)-2-(3-Oxobut-1-enyl)-5-cyano-benzofuran 105

Summenformel	C ₁₃ H ₉ NO ₂
Molekulargewicht	211.21 g mol ⁻¹

Kristallgröße	0.43 x 0.13 x 0.05 mm ³ , farblose Nadeln
Raumgruppe	P 21/n, monoklin
Gitterkonstanten	a = 3.871(1) Å α = 90 b = 16.186(4) Å β = 92.92(3) c = 16.981(4) Å γ = 90 V = 1062.6(5) Å ³ Z = 4 F(000) = 440
Temperatur	299(2) K
Dichte	1.320 g/cm ³

_diffn_ambient_temperature	299(2)
_diffn_radiation_wavelength	1.54180
_diffn_radiation_type	CuKα
_diffn_radiation_source	fine-focus sealed tube
_diffn_radiation_monochromator	graphite
_diffn_measurement_device_type	Enraf-Nonius CAD4
_diffn_measurement_method	ω/2θ
_diffn_detector_area_resol_mean	?
_diffn_standards_number	3
_diffn_standards_interval_count	?
_diffn_standards_interval_time	120
_diffn_standards_decay_%	2.5
_diffn_reflns_number	2374
_diffn_reflns_av_R_equivalents	0.1079
_diffn_reflns_av_sigma/netI	0.1042
_diffn_reflns_limit_h_min	-4
_diffn_reflns_limit_h_max	1
_diffn_reflns_limit_k_min	-19
_diffn_reflns_limit_k_max	0
_diffn_reflns_limit_l_min	-20
_diffn_reflns_limit_l_max	20
_diffn_reflns_theta_min	3.77
_diffn_reflns_theta_max	66.86
_reflns_number_total	1778
_reflns_number_gt	1103
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	calc w=1/[σ ² (F ^o ²)+(0.1208P) ² +1.8219P] where P=(F ^o ² +2F _c ²)/3
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	constr
_refine_ls_extinction_method	none
_refine_ls_extinction_coef	?
_refine_ls_number_reflns	1778
_refine_ls_number_parameters	146

_refine_ls_number_restraints	0
_refine_ls_R_factor_all	0.1470
_refine_ls_R_factor_gt	0.0937
_refine_ls_wR_factor_ref	0.2980
_refine_ls_wR_factor_gt	0.2671
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.105
_refine_ls_restrained_S_all	1.105
_refine_ls_shift/su_max	0.000
_refine_ls_shift/su_mean	0.000

6.1.2.1 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (Å²)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i a_j$$

Atom	X	Y	Z	$U_{\text{äq}}$
C(1)	0.3443(13)	0.5594(3)	0.6083(3)	0.0401(12)
C(2)	0.3643(15)	0.4749(3)	0.6033(3)	0.0495(14)
H(2)	0.2774	0.4464	0.5591	0.059
C(3)	0.5184(15)	0.4345(3)	0.6667(3)	0.0498(14)
H(3)	0.5360	0.3772	0.6657	0.060
C(4)	0.6492(13)	0.4778(3)	0.7326(3)	0.0449(13)
C(5)	0.6308(14)	0.5634(3)	0.7364(3)	0.0458(13)
H(5)	0.7224	0.5920	0.7802	0.055
C(6)	0.4721(12)	0.6047(3)	0.6733(3)	0.0384(11)
C(7)	0.3885(13)	0.6889(3)	0.6550(3)	0.0452(13)
H(7)	0.4354	0.7345	0.6871	0.054
C(8)	0.2308(14)	0.6896(3)	0.5834(3)	0.0442(13)
C(9)	0.0890(14)	0.7568(3)	0.5351(3)	0.0454(13)
H(9)	0.1008	0.8096	0.5567	0.054
C(10)	-0.0544(14)	0.7497(3)	0.4637(3)	0.0503(14)
H(10)	-0.0619	0.6972	0.4414	0.060
C(11)	-0.2049(15)	0.8182(4)	0.4158(3)	0.0559(15)
C(12)	-0.1656(18)	0.9036(4)	0.4451(4)	0.0684(18)
H(12A)	0.0755	0.9158	0.4549	0.082
H(12B)	-0.2835	0.9093	0.4932	0.082
H(12C)	-0.2634	0.9412	0.4064	0.082
C(13)	0.8127(15)	0.4337(3)	0.7985(3)	0.0512(14)
N(1)	0.9409(15)	0.4005(3)	0.8509(3)	0.0717(16)
O(1)	0.1956(9)	0.6106(2)	0.55281(18)	0.0443(10)
O(2)	-0.3541(13)	0.8026(3)	0.3531(3)	0.0807(15)

6.1.2.2 Bindungslängen (Å)

C(1)-O(1)	1.361(6)	C(8)-O(1)	1.385(6)
C(1)-C(2)	1.373(7)	C(8)-C(9)	1.452(7)
C(1)-C(6)	1.394(6)	C(9)-C(10)	1.312(7)
C(2)-C(3)	1.370(7)	C(9)-H(9)	0.9300
C(2)-H(2)	0.9300	C(10)-C(11)	1.477(8)
C(3)-C(4)	1.394(7)	C(10)-H(10)	0.9300
C(3)-H(3)	0.9300	C(11)-O(2)	1.212(7)
C(4)-C(5)	1.388(7)	C(11)-C(12)	1.475(9)
C(4)-C(13)	1.446(7)	C(12)-H(12A)	0.9600
C(5)-C(6)	1.380(7)	C(12)-H(12B)	0.9600
C(5)-H(5)	0.9300	C(12)-H(12C)	0.9600
C(6)-C(7)	1.432(7)	C(13)-N(1)	1.131(7)
C(7)-C(8)	1.333(7)		
C(7)-H(7)	0.9300		

6.1.2.3 Bindungswinkel (deg)

O(1)-C(1)-C(2)	125.9(4)	C(7)-C(8)-O(1)	111.4(4)
O(1)-C(1)-C(6)	110.4(4)	C(7)-C(8)-C(9)	131.6(5)
C(2)-C(1)-C(6)	123.6(5)	O(1)-C(8)-C(9)	116.9(4)
C(3)-C(2)-C(1)	116.8(5)	C(10)-C(9)-C(8)	125.9(5)
C(3)-C(2)-H(2)	121.6	C(10)-C(9)-H(9)	117.1
C(1)-C(2)-H(2)	121.6	C(8)-C(9)-H(9)	117.1
C(2)-C(3)-C(4)	121.1(5)	C(9)-C(10)-C(11)	125.4(5)
C(2)-C(3)-H(3)	119.5	C(9)-C(10)-H(10)	117.3
C(4)-C(3)-H(3)	119.5	C(11)-C(10)-H(10)	117.3
C(5)-C(4)-C(3)	121.5(5)	O(2)-C(11)-C(12)	121.9(6)
C(5)-C(4)-C(13)	118.6(5)	O(2)-C(11)-C(10)	119.0(6)
C(3)-C(4)-C(13)	120.0(5)	C(12)-C(11)-C(10)	119.1(5)
C(6)-C(5)-C(4)	118.0(5)	C(11)-C(12)-H(12A)	109.5
C(6)-C(5)-H(5)	121.0	C(11)-C(12)-H(12B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5)	121.0	H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(5)-C(6)-C(1)	119.1(5)	C(11)-C(12)-H(12C)	109.5
C(5)-C(6)-C(7)	135.8(5)	H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
C(1)-C(6)-C(7)	105.2(4)	H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
C(8)-C(7)-C(6)	107.1(5)	N(1)-C(13)-C(4)	178.7(6)
C(8)-C(7)-H(7)	126.4	C(1)-O(1)-C(8)	105.8(4)
C(6)-C(7)-H(7)	126.4		

6.1.2.4 Anisotrope Auslenkungsparameter (Å²)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(1)	0.038(3)	0.045(3)	0.038(2)	0.000(2)	0.002(2)	-0.007(2)
C(2)	0.059(4)	0.042(3)	0.047(3)	-0.008(2)	0.000(2)	-0.008(3)
C(3)	0.053(3)	0.041(3)	0.056(3)	-0.002(2)	0.005(3)	-0.002(3)
C(4)	0.038(3)	0.047(3)	0.050(3)	0.004(2)	0.005(2)	0.003(2)
C(5)	0.043(3)	0.051(3)	0.044(3)	0.000(2)	0.004(2)	-0.001(2)
C(6)	0.033(3)	0.042(3)	0.040(2)	-0.001(2)	-0.001(2)	-0.006(2)
C(7)	0.047(3)	0.042(3)	0.047(3)	-0.001(2)	0.000(2)	-0.007(2)

C(8)	0.045(3)	0.040(3)	0.048(3)	0.000(2)	0.007(2)	-0.005(2)
C(9)	0.042(3)	0.043(3)	0.051(3)	0.005(2)	0.005(2)	-0.004(2)
C(10)	0.049(3)	0.046(3)	0.055(3)	0.005(2)	-0.004(2)	-0.004(3)
C(11)	0.044(3)	0.070(4)	0.054(3)	0.015(3)	0.002(3)	0.001(3)
C(12)	0.063(4)	0.059(4)	0.082(4)	0.022(3)	-0.009(3)	0.002(3)
C(13)	0.052(4)	0.044(3)	0.057(3)	0.004(3)	0.003(3)	-0.001(3)
N(1)	0.080(4)	0.062(3)	0.071(3)	0.017(3)	-0.013(3)	0.009(3)
O(1)	0.046(2)	0.0455(19)	0.0406(18)	0.0006(15)	-0.0019(15)	-0.0032(17)
O(2)	0.083(3)	0.094(4)	0.063(3)	0.020(2)	-0.018(2)	-0.012(3)

6.1.2.5 Torsionswinkel (deg)

O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-178.6(5)	C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	-1.3(6)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	0.3(8)	C(6)-C(7)-C(8)-O(1)	1.4(6)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.3(8)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	179.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.4(8)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	178.2(6)
C(2)-C(3)-C(4)-C(13)	-179.6(5)	O(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-3.5(8)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	1.2(8)	C(8)-C(9)-C(10)-C(11)	178.6(5)
C(13)-C(4)-C(5)-C(6)	-179.6(5)	C(9)-C(10)-C(11)-O(2)	-174.2(6)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-1.2(7)	C(9)-C(10)-C(11)-C(12)	6.5(9)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	177.1(6)	C(5)-C(4)-C(13)-N(1)	8(29)
O(1)-C(1)-C(6)-C(5)	179.5(4)	C(3)-C(4)-C(13)-N(1)	-173(100)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.5(8)	C(2)-C(1)-O(1)-C(8)	179.0(5)
O(1)-C(1)-C(6)-C(7)	0.7(6)	C(6)-C(1)-O(1)-C(8)	0.1(5)
C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	-178.3(5)	C(7)-C(8)-O(1)-C(1)	-0.9(6)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-179.7(6)	C(9)-C(8)-O(1)-C(1)	-179.6(4)

6.1.3 5-Cyano-2-vinyl-benzofuran 36

Summenformel	C ₁₁ H ₇ NO		
Molekulargewicht	169.18 g mol ⁻¹		
Kristallgröße	0.50 x 0.44 x 0.16 mm ³ , farblose Prismen		
Raumgruppe	P -1, triclinial		
Gitterkonstanten	a = 4.853(1) Å	α = 103.37(2)	
	b = 9.209(2) Å	β = 102.42(2)	
	c = 10.604(2) Å	γ = 101.91(2)	
	V = 433.61(15) Å ³		
	Z = 2	F(000) = 176	
Temperatur	299(2) K		
Dichte	1.296 g/cm ³		
<hr/>			
_diffn_radiation_wavelength	0.71073		
_diffn_radiation_type	MoKα		
_diffn_radiation_source	fine-focus sealed tube		
_diffn_radiation_monochromator	graphite		

_diffraction_measurement_method	Rotation method data acquisition using omega and phi scans.
_diffraction_detector_area_resol_mean	?
_diffraction_standards_number	?
_diffraction_standards_interval_count	?
_diffraction_standards_interval_time	?
_diffraction_standards_decay_%	0
_diffraction_reflns_number	4847
_diffraction_reflns_av_R_equivalents	0.0144
_diffraction_reflns_av_sigmaI/netI	0.0162
_diffraction_reflns_limit_h_min	-5
_diffraction_reflns_limit_h_max	5
_diffraction_reflns_limit_k_min	-11
_diffraction_reflns_limit_k_max	11
_diffraction_reflns_limit_l_min	-13
_diffraction_reflns_limit_l_max	13
_diffraction_reflns_theta_min	2.36
_diffraction_reflns_theta_max	26.35
_reflns_number_total	1713
_reflns_number_gt	1233
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	calc $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.1017P)^2+0.0000P]$ where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	difmap
_refine_ls_hydrogen_treatment	refxyz
_refine_ls_extinction_method	SHELXL
_refine_ls_extinction_coef	0.22(4)
_refine_ls_extinction_expression	$F_c^* = kFc[1+0.001xFc^2\lambda^3/\sin(2\theta)]^{-1/4}$
_refine_ls_number_reflns	1713
_refine_ls_number_parameters	140
_refine_ls_number_restraints	0
_refine_ls_R_factor_all	0.0720
_refine_ls_R_factor_gt	0.0546
_refine_ls_wR_factor_ref	0.1624
_refine_ls_wR_factor_gt	0.1341
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.199
_refine_ls_restrained_S_all	1.199
_refine_ls_shift/su_max	0.006
_refine_ls_shift/su_mean	0.001

6.1.3.1 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (\AA^2)

$$U_{\text{äq}} = (1/3) \sum \sum U_{ij} a_i a_j a_{ai}$$

Atom	X	Y	Z	U _{äq.}
O(1)	1.0539(2)	0.82974(11)	0.37098(11)	0.0552(4)
N(1)	-0.1392(3)	0.75048(19)	-0.11461(17)	0.0806(5)
C(1)	0.8162(3)	0.83062(17)	0.27536(15)	0.0484(4)
C(2)	0.7472(4)	0.96149(18)	0.25065(18)	0.0598(5)
H(2)	0.856(4)	1.062(2)	0.3066(18)	0.072
C(3)	0.4958(4)	0.93820(19)	0.15049(17)	0.0574(5)
H(3)	0.437(4)	1.029(2)	0.1329(16)	0.069
C(4)	0.3220(3)	0.78786(18)	0.07746(15)	0.0506(4)
C(5)	0.3951(3)	0.65783(18)	0.10392(15)	0.0501(4)
H(5)	0.272(3)	0.5548(19)	0.0528(16)	0.060
C(6)	0.6471(3)	0.67933(16)	0.20563(14)	0.0467(4)
C(7)	0.7950(3)	0.58094(17)	0.26370(16)	0.0528(4)
H(7)	0.729(3)	0.466(2)	0.2401(16)	0.063
C(8)	1.0351(3)	0.67536(18)	0.36149(15)	0.0526(5)
C(9)	1.2620(4)	0.6436(2)	0.45573(18)	0.0628(5)
H(9)	1.238(4)	0.532(2)	0.4445(18)	0.075
C(10)	1.4865(4)	0.7489(3)	0.54553(19)	0.0742(6)
H(10A)	1.638(4)	0.722(2)	0.611(2)	0.089
H(10B)	1.517(4)	0.863(2)	0.5509(19)	0.089
C(11)	0.0649(4)	0.76893(19)	-0.02890(17)	0.0583(5)
O(1)	1.0539(2)	0.82974(11)	0.37098(11)	0.0552(4)
N(1)	-0.1392(3)	0.75048(19)	-0.11461(17)	0.0806(5)

6.1.3.2 Bindungslängen (Å)

O(1)-C(1)	1.3650(18)	C(5)-C(6)	1.390(2)
O(1)-C(8)	1.3842(18)	C(5)-H(5)	0.969(17)
N(1)-C(11)	1.143(2)	C(6)-C(7)	1.433(2)
C(1)-C(2)	1.381(2)	C(7)-C(8)	1.354(2)
C(1)-C(6)	1.397(2)	C(7)-H(7)	0.994(17)
C(2)-C(3)	1.376(2)	C(8)-C(9)	1.446(2)
C(2)-H(2)	0.945(19)	C(9)-C(10)	1.313(3)
C(3)-C(4)	1.403(2)	C(9)-H(9)	0.984(18)
C(3)-H(3)	0.979(18)	C(10)-H(10A)	1.01(2)
C(4)-C(5)	1.388(2)	C(10)-H(10B)	1.02(2)
C(4)-C(11)	1.440(2)		

6.1.3.3 Bindungswinkel (deg)

C(1)-O(1)-C(8)	105.99(12)	C(3)-C(4)-C(11)	118.87(15)
O(1)-C(1)-C(2)	125.47(14)	C(4)-C(5)-C(6)	118.37(14)
O(1)-C(1)-C(6)	110.48(13)	C(4)-C(5)-H(5)	120.5(9)
C(2)-C(1)-C(6)	124.05(15)	C(6)-C(5)-H(5)	121.1(9)
C(3)-C(2)-C(1)	116.73(15)	C(5)-C(6)-C(1)	118.47(14)
C(3)-C(2)-H(2)	121.9(11)	C(5)-C(6)-C(7)	135.97(14)
C(1)-C(2)-H(2)	121.0(11)	C(1)-C(6)-C(7)	105.57(14)
C(2)-C(3)-C(4)	120.79(16)	C(8)-C(7)-C(6)	106.63(14)
C(2)-C(3)-H(3)	118.7(10)	C(8)-C(7)-H(7)	126.6(10)
C(4)-C(3)-H(3)	120.4(10)	C(6)-C(7)-H(7)	126.7(10)
C(5)-C(4)-C(3)	121.57(15)	C(7)-C(8)-O(1)	111.33(14)
C(5)-C(4)-C(11)	119.55(14)	C(7)-C(8)-C(9)	132.00(15)

O(1)-C(8)-C(9)	116.65(15)	C(9)-C(10)-H(10A)	122.7(12)
C(10)-C(9)-C(8)	125.15(18)	C(9)-C(10)-H(10B)	120.6(12)
C(10)-C(9)-H(9)	121.6(11)	H(10A)-C(10)-H(10B)	116.6(17)
C(8)-C(9)-H(9)	113.2(11)	N(1)-C(11)-C(4)	178.42(18)

6.1.3.4 Anisotrope Auslenkungsparameter (Å²)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(1)	0.0459(8)	0.0514(9)	0.0479(8)	0.0165(7)	0.0101(7)	0.0138(6)
C(2)	0.0603(10)	0.0454(8)	0.0657(11)	0.0128(7)	0.0077(8)	0.0112(7)
C(3)	0.0613(10)	0.0529(9)	0.0615(10)	0.0222(8)	0.0142(8)	0.0190(7)
C(4)	0.0453(9)	0.0598(9)	0.0500(9)	0.0223(7)	0.0132(7)	0.0139(7)
C(5)	0.0475(9)	0.0485(9)	0.0524(9)	0.0164(7)	0.0113(7)	0.0093(6)
C(6)	0.0462(8)	0.0495(9)	0.0480(8)	0.0174(6)	0.0163(7)	0.0130(6)
C(7)	0.0562(10)	0.0486(9)	0.0567(9)	0.0184(7)	0.0154(8)	0.0172(7)
C(8)	0.0526(9)	0.0589(10)	0.0521(9)	0.0207(7)	0.0160(8)	0.0206(7)
C(9)	0.0640(11)	0.0705(11)	0.0612(11)	0.0250(9)	0.0147(9)	0.0297(9)
C(10)	0.0687(12)	0.0850(13)	0.0647(12)	0.0195(10)	0.0021(9)	0.0317(10)
C(11)	0.0572(10)	0.0587(10)	0.0617(10)	0.0257(8)	0.0123(9)	0.0163(7)
N(1)	0.0683(11)	0.0851(12)	0.0787(11)	0.0340(9)	-0.0046(8)	0.0144(8)
O(1)	0.0532(7)	0.0525(7)	0.0548(7)	0.0134(5)	0.0059(5)	0.0152(5)

6.1.3.5 Torsionswinkel (deg)

C(8)-O(1)-C(1)-C(2)	179.38(14)	O(1)-C(1)-C(6)-C(7)	-0.13(17)
C(8)-O(1)-C(1)-C(6)	0.07(16)	C(2)-C(1)-C(6)-C(7)	-179.44(14)
O(1)-C(1)-C(2)-C(3)	-179.37(13)	C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	179.92(15)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-0.2(2)	C(1)-C(6)-C(7)-C(8)	0.13(16)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	-0.5(2)	C(6)-C(7)-C(8)-O(1)	-0.09(17)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	0.5(2)	C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	178.36(15)
C(2)-C(3)-C(4)-C(11)	-178.36(13)	C(1)-O(1)-C(8)-C(7)	0.02(16)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	0.1(2)	C(1)-O(1)-C(8)-C(9)	-178.69(12)
C(11)-C(4)-C(5)-C(6)	178.94(12)	C(7)-C(8)-C(9)-C(10)	179.34(18)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	-0.7(2)	O(1)-C(8)-C(9)-C(10)	-2.3(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	179.58(15)	C(5)-C(4)-C(11)-N(1)	-19(6)
O(1)-C(1)-C(6)-C(5)	-179.96(11)	C(3)-C(4)-C(11)-N(1)	159(6)
C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.7(2)		

6.1.4 5-Cyano-2-(2,2-diethoxyethoxy)-benzaldehyd 118

Summenformel	C ₁₄ H ₁₇ NO ₄
Molekulargewicht	263.29 g mol ⁻¹
Kristallgröße	0.65 x 0.10 x 0.05 mm ³ , farblose Nadeln
Raumgruppe	P c a 21, orthorhombisch

Gitterkonstanten	a = 23.416(6) Å	α = 90
	b = 4.278(2) Å	β = 90
	c = 14.079(5) Å	γ = 90
	V = 1410.3(9) Å ³	
	Z = 4	F(000) = 560
Temperatur	299(2) K	
Dichte	1.240 g/cm ³	

_diffrn_radiation_wavelength	1.54180
_diffrn_radiation_type	CuK α
_diffrn_radiation_source	fine-focus sealed tube
_diffrn_radiation_monochromator	graphite
_diffrn_measurement_method	\w
_diffrn_detector_area_resol_mean	?
_diffrn_standards_number	3
_diffrn_standards_interval_count	?
_diffrn_standards_interval_time	120
_diffrn_standards_decay_%	1.0
_diffrn_reflns_number	1489
_diffrn_reflns_av_R_equivalents	0.1088
_diffrn_reflns_av_sigmaI/netI	0.0937
_diffrn_reflns_limit_h_min	-27
_diffrn_reflns_limit_h_max	3
_diffrn_reflns_limit_k_min	0
_diffrn_reflns_limit_k_max	5
_diffrn_reflns_limit_l_min	0
_diffrn_reflns_limit_l_max	16
_diffrn_reflns_theta_min	3.78
_diffrn_reflns_theta_max	66.92
_reflns_number_total	1307
_reflns_number_gt	686
_reflns_threshold_expression	>2sigma(I)

Refinement of F^2 against ALL reflections. The weighted R-factor wR and goodness of fit S are based on F^2 , conventional R-factors R are based on F , with F set to zero for negative F^2 . The threshold expression of $F^2 > 2\sigma(F^2)$ is used only for calculating R-factors(gt) etc. and is not relevant to the choice of reflections for refinement. R-factors based on F^2 are statistically about twice as large as those based on F , and R-factors based on ALL data will be even larger.

_refine_ls_structure_factor_coef	Fsqd
_refine_ls_matrix_type	full
_refine_ls_weighting_scheme	calc
_refine_ls_weighting_details	calc $w=1/[\sigma^2(F_o^2)+(0.1893P)^2+0.0000P]$ where $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$
_atom_sites_solution_primary	direct
_atom_sites_solution_secondary	difmap
_atom_sites_solution_hydrogens	geom
_refine_ls_hydrogen_treatment	constr
_refine_ls_extinction_method	none
_refine_ls_extinction_coef	?
_refine_ls_abs_structure_details	Friedel pairs merged
_refine_ls_abs_structure_Flack	?
_refine_ls_number_reflns	1307
_refine_ls_number_parameters	174
_refine_ls_number_restraints	1
_refine_ls_R_factor_all	0.1760
_refine_ls_R_factor_gt	0.0916

_refine_ls_wR_factor_ref	0.2969
_refine_ls_wR_factor_gt	0.2368
_refine_ls_goodness_of_fit_ref	1.020
_refine_ls_restrained_S_all	1.020
_refine_ls_shift/su_max	0.020
_refine_ls_shift/su_mean	0.004

6.1.4.1 Endkoordinaten, äquivalente Auslenkungsparameter (Å²)

Atom	X	Y	Z	U _{äq.}
O(1)	0.4691(4)	0.691(2)	0.1450(6)	0.098(3)
O(2)	0.3797(3)	0.1399(18)	0.3082(5)	0.079(2)
O(3)	0.4427(3)	-0.2253(15)	0.4305(6)	0.0713(19)
O(4)	0.3645(3)	-0.2170(17)	0.5332(5)	0.080(2)
N(1)	0.2681(5)	0.508(3)	-0.1140(9)	0.115(4)
C(1)	0.3537(4)	0.208(2)	0.2249(6)	0.060(2)
C(2)	0.3860(4)	0.400(2)	0.1649(7)	0.062(2)
C(3)	0.3623(5)	0.467(2)	0.0750(7)	0.070(3)
H(3)	0.3827	0.5898	0.0323	0.084
C(4)	0.3093(5)	0.353(2)	0.0492(7)	0.069(3)
C(5)	0.2789(4)	0.171(3)	0.1115(8)	0.073(3)
H(5)	0.2430	0.0984	0.0939	0.087
C(6)	0.2998(4)	0.093(2)	0.1978(7)	0.063(2)
H(6)	0.2789	-0.0337	0.2387	0.075
C(7)	0.2863(5)	0.442(3)	-0.0421(9)	0.077(3)
C(8)	0.4411(4)	0.530(3)	0.1924(9)	0.078(3)
H(8)	0.4550	0.4796	0.2525	0.093
C(9)	0.3523(4)	-0.042(3)	0.3797(7)	0.071(3)
H(9A)	0.3438	-0.2501	0.3562	0.086
H(9B)	0.3170	0.0563	0.3999	0.086
C(10)	0.3934(4)	-0.056(3)	0.4586(7)	0.074(3)
H(10)	0.4039	0.1548	0.4790	0.088
C(11)	0.4955(6)	-0.084(4)	0.4496(14)	0.120(5)
H(11A)	0.5087	-0.1523	0.5115	0.144
H(11B)	0.4902	0.1409	0.4525	0.144
C(12)	0.5383(5)	-0.151(4)	0.3816(12)	0.111(5)
H(12A)	0.5498	-0.3658	0.3875	0.167
H(12B)	0.5707	-0.0181	0.3921	0.167
H(12C)	0.5235	-0.1155	0.3189	0.167
C13	0.3978(6)	-0.235(3)	0.6193(8)	0.091(3)
H13A	0.4137	-0.0318	0.6348	0.110
H13B	0.4289	-0.3826	0.6118	0.110
C14	0.3576(6)	-0.342(4)	0.6960(9)	0.102(4)
H14A	0.3370	-0.5222	0.6746	0.153
H14B	0.3312	-0.1768	0.7106	0.153
H14C	0.3791	-0.3938	0.7520	0.153

6.1.4.2 Bindungslängen (Å)

O(1)-C(8)	1.162(13)	O(4)-C(13)	1.443(13)
O(2)-C(1)	1.354(11)	N(1)-C(7)	1.134(15)
O(2)-C(9)	1.424(12)	C(1)-C(2)	1.401(13)
O(3)-C(11)	1.404(15)	C(1)-C(6)	1.406(13)
O(3)-C(10)	1.417(13)	C(2)-C(3)	1.412(14)
O(4)-C(10)	1.426(12)	C(2)-C(8)	1.457(14)

C(3)-C(4)	1.382(15)	C(11)-C(12)	1.42(2)
C(3)-H(3)	0.9300	C(11)-H(11A)	0.9700
C(4)-C(5)	1.372(15)	C(11)-H(11B)	0.9700
C(4)-C(7)	1.445(17)	C(12)-H(12A)	0.9600
C(5)-C(6)	1.351(14)	C(12)-H(12B)	0.9600
C(5)-H(5)	0.9300	C(12)-H(12C)	0.9600
C(6)-H(6)	0.9300	C(13)-C(14)	1.503(18)
C(8)-H(8)	0.9300	C(13)-H(13A)	0.9700
C(9)-C(10)	1.471(14)	C(13)-H(13B)	0.9700
C(9)-H(9A)	0.9700	C(14)-H(14A)	0.9600
C(9)-H(9B)	0.9700	C(14)-H(14B)	0.9600
C(10)-H(10)	0.9800	C(14)-H(14C)	0.9600

6.1.4.3 Bindungswinkel (deg)

C(1)-O(2)-C(9)	121.9(7)	O(2)-C(9)-H(9B)	110.7
C(11)-O(3)-C(10)	116.4(9)	C(10)-C(9)-H(9B)	110.7
C(10)-O(4)-C(13)	112.8(8)	H(9A)-C(9)-H(9B)	108.8
O(2)-C(1)-C(2)	114.0(8)	O(3)-C(10)-O(4)	110.3(9)
O(2)-C(1)-C(6)	124.2(8)	O(3)-C(10)-C(9)	110.0(9)
C(2)-C(1)-C(6)	121.8(9)	O(4)-C(10)-C(9)	105.4(8)
C(1)-C(2)-C(3)	116.5(9)	O(3)-C(10)-H(10)	110.3
C(1)-C(2)-C(8)	122.8(10)	O(4)-C(10)-H(10)	110.3
C(3)-C(2)-C(8)	120.7(10)	C(9)-C(10)-H(10)	110.3
C(4)-C(3)-C(2)	121.2(10)	O(3)-C(11)-C(12)	114.0(13)
C(4)-C(3)-H(3)	119.4	O(3)-C(11)-H(11A)	108.8
C(2)-C(3)-H(3)	119.4	C(12)-C(11)-H(11A)	108.7
C(5)-C(4)-C(3)	119.9(10)	O(3)-C(11)-H(11B)	108.8
C(5)-C(4)-C(7)	121.7(10)	C(12)-C(11)-H(11B)	108.8
C(3)-C(4)-C(7)	118.3(10)	H(11A)-C(11)-H(11B)	107.7
C(6)-C(5)-C(4)	121.8(10)	C(11)-C(12)-H(12A)	109.5
C(6)-C(5)-H(5)	119.1	C(11)-C(12)-H(12B)	109.5
C(4)-C(5)-H(5)	119.1	H(12A)-C(12)-H(12B)	109.5
C(5)-C(6)-C(1)	118.9(9)	C(11)-C(12)-H(12C)	109.5
C(5)-C(6)-H(6)	120.6	H(12A)-C(12)-H(12C)	109.5
C(1)-C(6)-H(6)	120.6	H(12B)-C(12)-H(12C)	109.5
N(1)-C(7)-C(4)	179.2(15)	O(4)-C(13)-C(14)	106.4(11)
O(1)-C(8)-C(2)	124.9(12)	O(4)-C(13)-H(13A)	110.5
O(1)-C(8)-H(8)	117.5	C(14)-C(13)-H(13A)	110.5
C(2)-C(8)-H(8)	117.5	O(4)-C(13)-H(13B)	110.5
O(2)-C(9)-C(10)	105.2(8)	C(14)-C(13)-H(13B)	110.4
O(2)-C(9)-H(9A)	110.7	H(13A)-C(13)-H(13B)	108.6
C(10)-C(9)-H(9A)	110.7	C(13)-C(14)-H(14A)	109.5

6.1.4.4 Anisotrope Auslenkungsparameter (\AA^2)

	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C(1)	0.070(6)	0.058(5)	0.053(5)	0.001(5)	0.006(5)	0.001(5)
C(2)	0.057(5)	0.066(6)	0.062(5)	0.001(5)	0.004(4)	0.005(5)
C(3)	0.075(6)	0.064(6)	0.070(6)	0.004(5)	0.010(5)	0.000(5)
C(4)	0.073(6)	0.073(6)	0.061(6)	-0.006(5)	-0.005(5)	0.013(5)

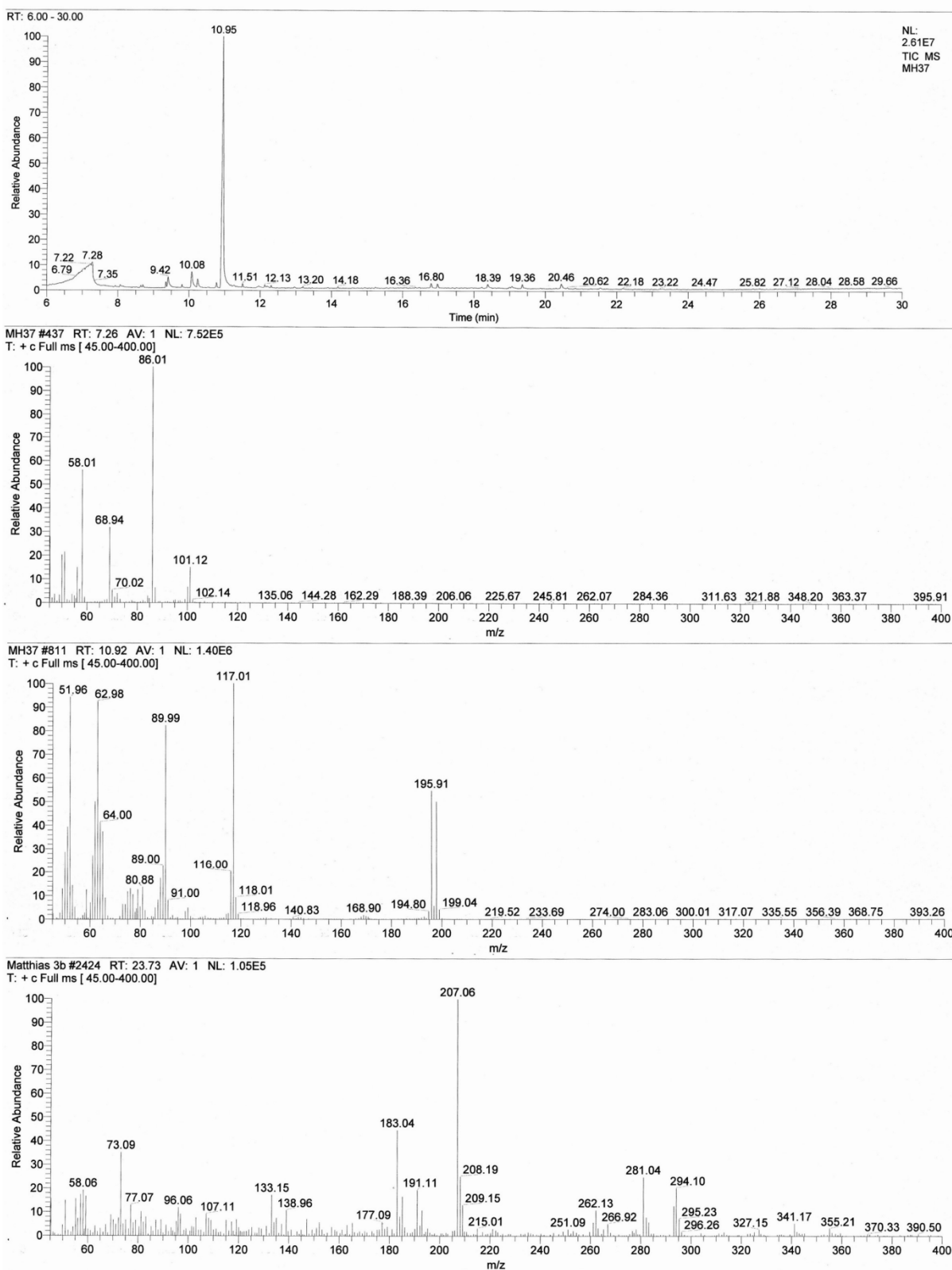
C(5)	0.061(5)	0.083(6)	0.073(7)	0.003(6)	0.004(5)	0.016(5)
C(6)	0.065(5)	0.067(6)	0.057(5)	0.005(5)	0.005(5)	-0.001(5)
C(7)	0.073(6)	0.090(8)	0.069(6)	0.014(6)	0.001(6)	-0.011(6)
C(8)	0.065(6)	0.066(6)	0.101(9)	-0.002(7)	0.009(6)	0.004(5)
C(9)	0.080(6)	0.073(6)	0.061(5)	0.009(5)	0.001(6)	-0.004(6)
C(10)	0.081(6)	0.080(7)	0.059(5)	0.003(5)	0.000(5)	-0.004(6)
C(11)	0.086(8)	0.122(12)	0.153(14)	-0.044(12)	-0.014(10)	0.005(9)
C(12)	0.084(8)	0.140(12)	0.110(10)	-0.011(10)	0.007(8)	-0.025(8)
C(13)	0.117(9)	0.108(8)	0.050(5)	0.010(6)	-0.008(6)	-0.011(8)
C(14)	0.111(9)	0.118(11)	0.077(8)	0.032(8)	-0.003(8)	0.006(8)
N(1)	0.125(9)	0.137(9)	0.084(7)	0.019(7)	-0.019(8)	-0.020(8)
O(1)	0.086(5)	0.111(6)	0.098(6)	0.019(5)	0.014(5)	-0.030(5)
O(2)	0.076(4)	0.095(5)	0.065(4)	0.014(4)	-0.006(4)	-0.023(4)
O(3)	0.076(4)	0.053(3)	0.085(5)	-0.007(4)	-0.002(4)	-0.002(3)
O(4)	0.093(5)	0.089(5)	0.059(4)	0.014(4)	-0.003(4)	-0.018(4)

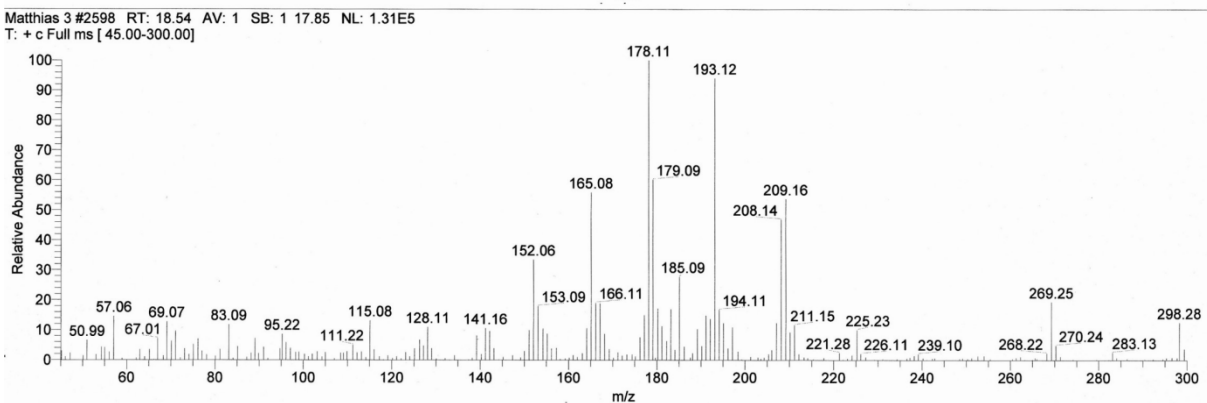
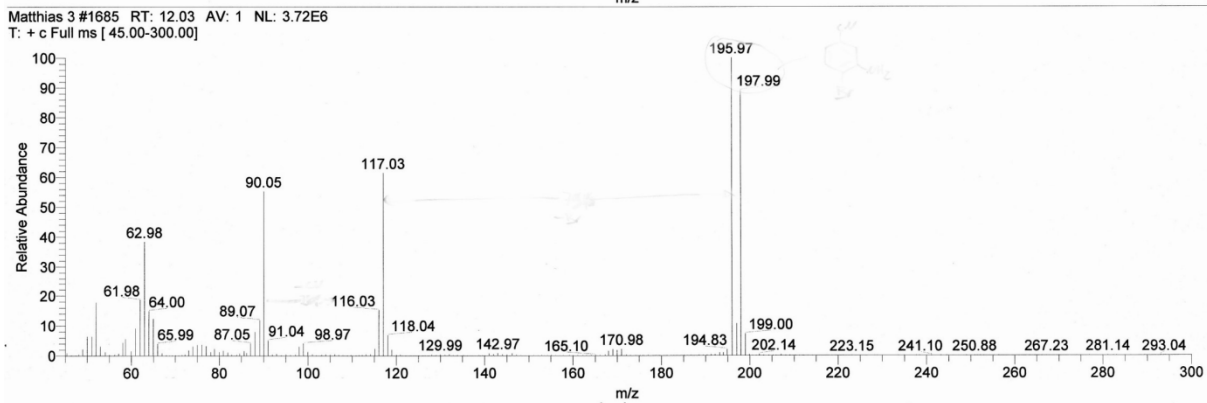
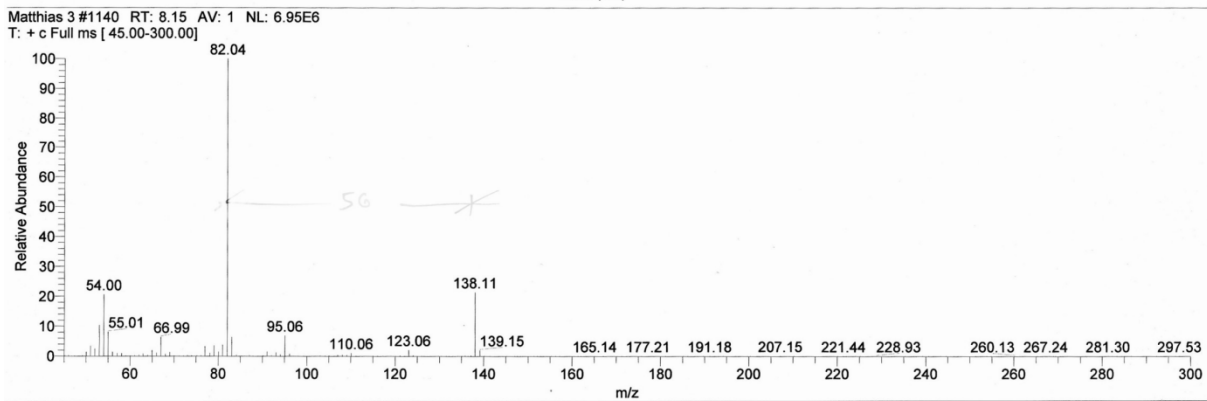
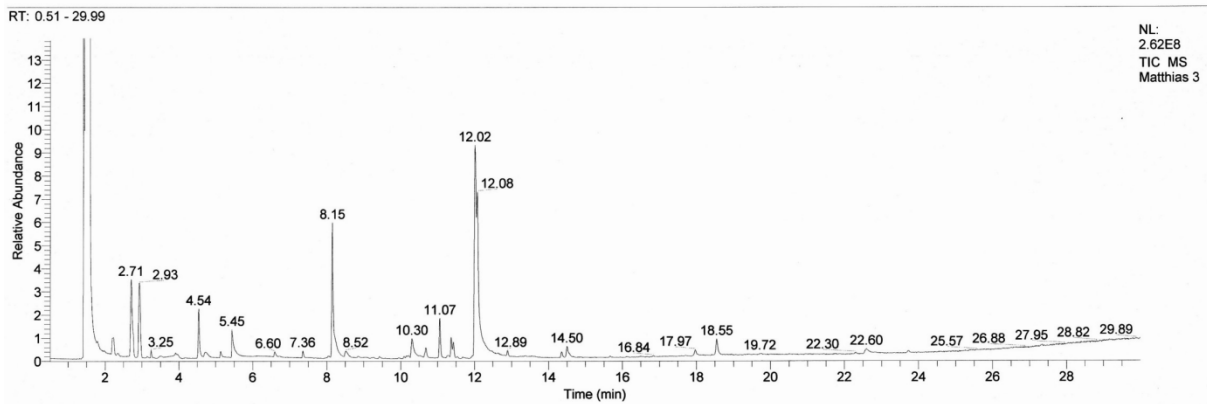
6.1.4.5 Torsionswinkel (deg)

C(9)-O(2)-C(1)-C(2)	177.5(9)	C(2)-C(1)-C(6)-C(5)	0.0(14)
C(9)-O(2)-C(1)-C(6)	-4.3(14)	C(5)-C(4)-C(7)-N(1)	-44(99)
O(2)-C(1)-C(2)-C(3)	177.0(8)	C(3)-C(4)-C(7)-N(1)	139(98)
C(6)-C(1)-C(2)-C(3)	-1.3(14)	C(1)-C(2)-C(8)-O(1)	-179.6(11)
O(2)-C(1)-C(2)-C(8)	-3.6(13)	C(3)-C(2)-C(8)-O(1)	-0.2(17)
C(6)-C(1)-C(2)-C(8)	178.1(9)	C(1)-O(2)-C(9)-C(10)	-178.6(8)
C(1)-C(2)-C(3)-C(4)	1.3(14)	C(11)-O(3)-C(10)-O(4)	-113.2(13)
C(8)-C(2)-C(3)-C(4)	-178.1(9)	C(11)-O(3)-C(10)-C(9)	130.9(12)
C(2)-C(3)-C(4)-C(5)	-0.1(14)	C(13)-O(4)-C(10)-O(3)	64.9(12)
C(2)-C(3)-C(4)-C(7)	177.2(10)	C(13)-O(4)-C(10)-C(9)	-176.3(9)
C(3)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.2(15)	O(2)-C(9)-C(10)-O(3)	-65.6(12)
C(7)-C(4)-C(5)-C(6)	-178.4(10)	O(2)-C(9)-C(10)-O(4)	175.5(8)
C(4)-C(5)-C(6)-C(1)	1.3(14)	C(10)-O(3)-C(11)-C(12)	-147.2(14)
O(2)-C(1)-C(6)-C(5)	-178.1(9)	C(10)-O(4)-C(13)-C(14)	167.5(11)

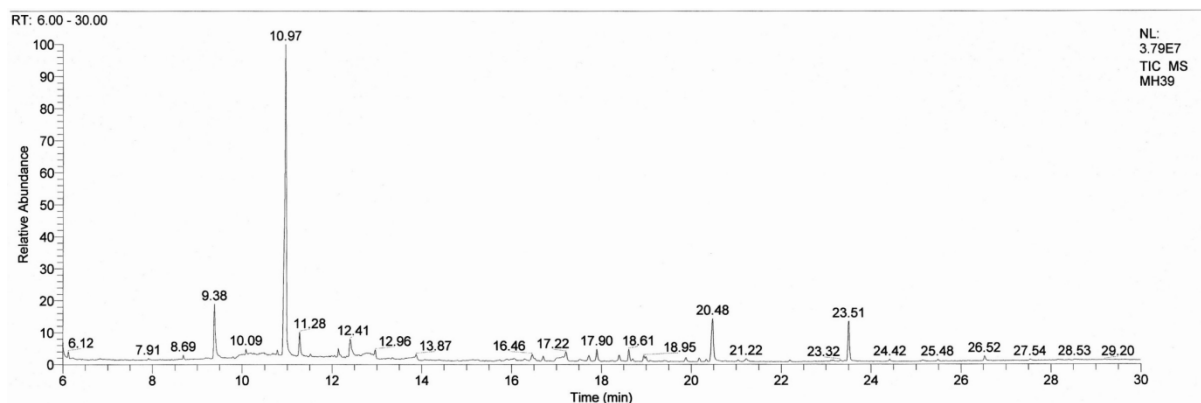
6.2 GC-MS Daten

OM-MH-037

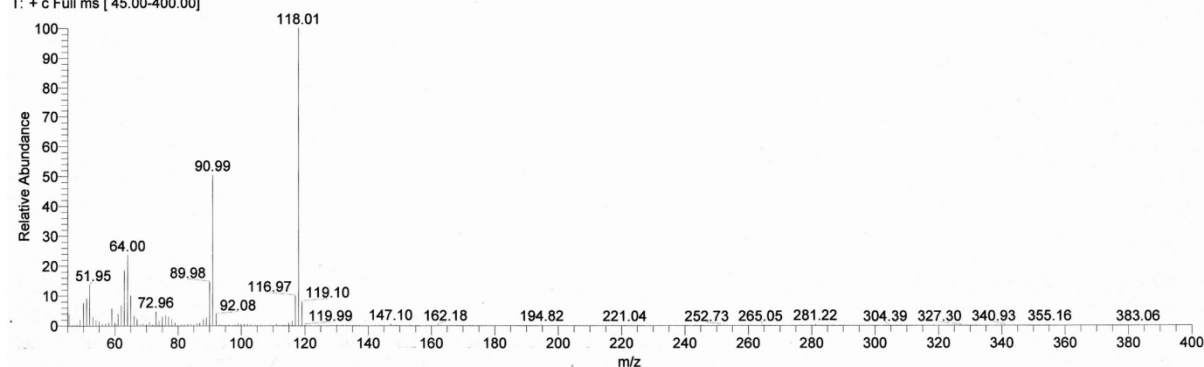




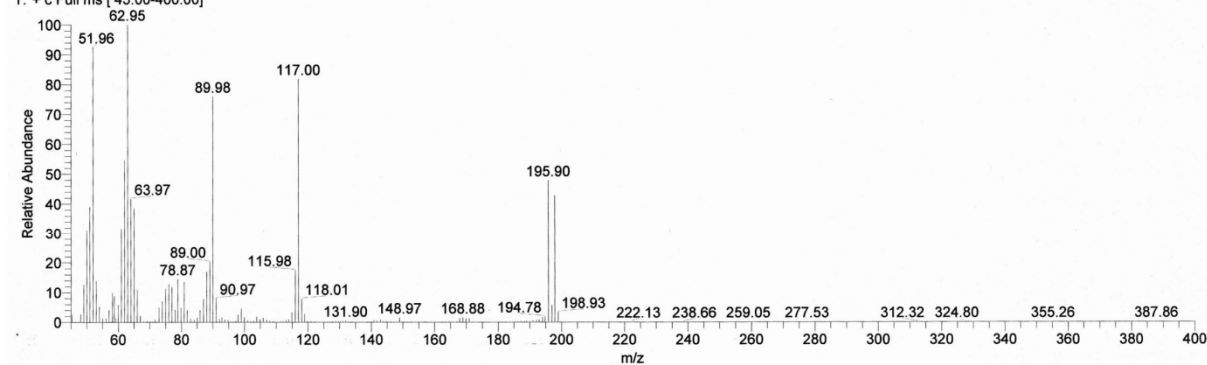
OM-MH-039



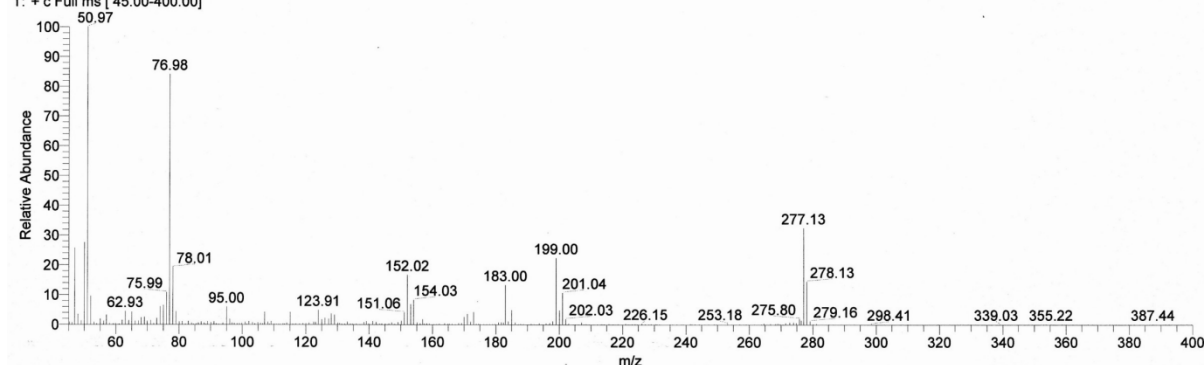
MH39 #347 RT: 9.38 AV: 1 NL: 2.04E6
T: + c Full ms [45.00-400.00]



MH39 #508 RT: 10.96 AV: 1 NL: 3.18E6
T: + c Full ms [45.00-400.00]



MH39 #1483 RT: 20.49 AV: 1 NL: 7.61E5
T: + c Full ms [45.00-400.00]



7 Literatur

- [1] aD. C. S. Dr. Peter Kaatsch, Prof. Dr. Alexander Katalinic, Dr. Stefan Hentschel, (Eds.: R. Koch-Institut, N. 20, Berlin), 8. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, **2012**; bA. Bourdeau, N. Dubé, M. L. Tremblay, *Curr. Opin. Cell Biol.* **2005**, *17*, 203-209.
- [2] Deutsche Krebshilfe e. V.
- [3] aK. R. Rai, A. Sawitsky, E. P. Cronkite, A. D. Chanana, R. N. Levy, B. S. Pasternack, *Blood* **1975**, *46*, 219-234; bJ. L. Binet, A. Auquier, G. Dighiero, C. Chastang, H. Piguet, J. Goasguen, G. Vaugier, G. Potron, P. Colona, F. Oberling, M. Thomas, G. Tchernia, C. Jacquillat, P. Boivin, C. Lesty, M. T. Duault, M. Monconduit, S. Belabbes, F. Gremy, *Cancer* **1981**, *48*, 198-206.
- [4] J. Zimmermann, *Nachr. Chem.* **2002**, *50*, 1084-1090.
- [5] aM. Talpaz, N. P. Shah, H. Kantarjian, N. Donato, J. Nicoll, R. Paquette, J. Cortes, S. O'Brien, C. Nicaise, E. Bleickardt, M. A. Blackwood-Chirchir, V. Iyer, T. T. Chen, F. Huang, A. P. Decillis, C. L. Sawyers, *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 2531-2541; bJ. S. Tokarski, J. A. Newitt, C. Y. J. Chang, J. D. Cheng, M. Wittekind, S. E. Kiefer, K. Kish, F. Y. F. Lee, R. Borzilleri, L. J. Lombardo, D. L. Xie, Y. Q. Zhang, H. E. Klei, *Cancer Res.* **2006**, *66*, 5790-5797.
- [6] aW. S. Huang, W. C. Shakespeare, *Synthesis* **2007**, 2121-2124; bH. Kantarjian, F. Giles, L. Wunderle, K. Bhalla, S. O'Brien, B. Wassmann, C. Tanaka, P. Manley, P. Rae, W. Mietlowski, K. Bochinski, A. Hochhaus, J. D. Griffin, D. Hoelzer, M. Albitar, M. Dugan, J. Cortes, L. Alland, O. G. Ottmann, *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354*, 2542-2551.
- [7] aR. H. Iwamoto, P. Lim, N. S. Bhacca, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3891-3894; bC. Tan, H. Tasaka, K.-P. Yu, M. L. Murphy, D. A. Karnofsky, *Cancer* **1967**, *20*, 333-353.
- [8] aW. Wilmanns, H. Martin, *Klinische Wochenschrift* **1968**, *46*, 281-&; bG. R. Gapski, J. M. Whiteley, J. I. Rader, P. L. Cramer, G. B. Hendersen, V. Neef, F. M. Huennekens, *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 526-528.
- [9] aG. M. Cohen, P. M. Cullis, J. A. Hartley, A. Mather, M. C. R. Symons, R. T. Wheelhouse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 298-300; bF. Kratz, U. Beyer, T. Roth, M. T. Schütte, A. Unold, H. H. Fiebig, C. Unger, *Arch. Pharm.* **1998**, *331*, 47-53.
- [10] aG. Zon, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 3139-3142; bE. Tothova, A. Kafkova, T. Guman, N. Stecova, M. Fricova, *Neoplasma* **2003**, *50*, 22-25.
- [11] K. Kikugawa, M. Ichino, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, 284-&.
- [12] aJ.-P. J. Issa, H. M. Kantarjian, P. Kirkpatrick, *Nat Rev Drug Discov* **2005**, *4*, 275-276; bE. Kaminskis, A. T. Farrell, Y. C. Wang, R. Sridhara, R. Pazdur, *Oncologist* **2005**, *10*, 176-182.
- [13] aG. Fleischhack, N. Graf, C. Hasan, M. Ackermann, H. Breu, B. Zernikow, U. Bode, *Klinische Padiatr.* **1996**, *208*, 229-235; bM. Trneny, J. Salkova, J. Karban, J. Cerny, K. Michalova, J. Stritesky, J. Schwarz, R. Pytlik, A. Slavickova, *Blood* **2004**, *104*, 948A-949A.
- [14] N. R. Cozzarelli, *Annu. Rev. Biochem.* **1977**, *46*, 641-668.
- [15] M. Andrew, L. Brooker, L. Mitchell, *Blood Coagul. Fibrinolysis* **1994**, *5*, S24-S36.
- [16] H. K. Miller, J. S. Salser, M. E. Balis, *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* **1968**, *9*, 49-&.
- [17] H. Oettgen, H. Schulten, *Klinische Wochenschrift* **1969**, *47*, 65-71.

- [18] aO. Dann, G. Bergen, E. Demant, G. Volz, *Lieb. Ann. Chem.* **1971**, 749, 68-; bO. Dann, H. Char, P. Fleischmann, H. Fricke, *Lieb. Ann. Chem.* **1986**, 438-455; cO. Dann, H. Char, H. Griessmeier, *Lieb. Ann. Chem.* **1982**, 1836-1869; dO. Dann, H. Fick, B. Pietzner, E. Walkenhorst, R. Fernbach, D. Zeh, *Lieb. Ann. Chem.* **1975**, 160-194; eO. Dann, S. Lang, G. Lurding, W. Pfeifer, G. Bergen, R. Fernbach, E. Demant, *Lieb. Ann. Chem.* **1972**, 760, 37-; fO. Dann, G. Volz, E. Demant, W. Pfeifer, G. Bergen, H. Fick, Walkenho.E, *Lieb. Ann. Chem.* **1973**, 1112-1140; gO. Dann, H. P. Wolff, R. Schlee, J. Ruff, *Lieb. Ann. Chem.* **1986**, 2164-2178.
- [19] aJ. Williamson, D. J. McLaren, *T. ROY. SOC. TROP. MED. H.* **1978**, 72, 660-661; bW. Schnedl, A. V. Mikelsaar, M. Breitenbach, O. Dann, *Hum. Genet.* **1977**, 36, 167-172.
- [20] M. Bentivoglio, H. G. J. M. Kuypers, C. E. Catsman-Berrevoets, H. Loewe, O. Dann, *Neurosci. Lett.* **1980**, 18, 25-30.
- [21] J. S. Lazo, R. Nunes, J. J. Skoko, P. E. Q. de Oliveira, A. Vogt, P. Wipf, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5643-5650.
- [22] A. P. Combs, *J. Med. Chem.* **2009**, 53, 2333-2344.
- [23] Z.-Y. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 385-392.
- [24] aA. Alonso, S. Rahmouni, S. Williams, M. van Stipdonk, L. Jaroszewski, A. Godzik, R. T. Abraham, S. P. Schoenberger, T. Mustelin, *Nat Immunol* **2003**, 4, 44-48; bA. Alonso, M. Saxena, S. Williams, T. Mustelin, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 4766-4771; cJ. L. Todd, K. G. Tanner, J. M. Denu, *J. Biol. Chem.* **1999**, 274, 13271-13280; dC. C. Franklin, S. Srikanth, A. S. Kraft, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **1998**, 95, 3014-3019.
- [25] C. G. Saluste, R. J. Whitby, M. Furber, *Angew. Chem.-Int. Ed.* **2000**, 39, 4156-4158.
- [26] aM. Bandini, A. Eichholzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9608-9644; bB. Karimi, H. Behzadnia, D. Elhamifar, P. F. Akhavan, F. K. Esfahani, A. Zamani, *Synthesis* **2010**, 1399-1427; cE. M. Ferreira, H. Zhang, B. M. Stoltz, in *The Mizoroki–Heck Reaction*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 345-382.
- [27] N. P. Grimster, C. Gauntlett, C. R. A. Godfrey, M. J. Gaunt, *Angew. Chem.-Int. Ed.* **2005**, 44, 3125-3129.
- [28] aP. Imming, I. Imhof, M. Zentgraf, *Synth. Commun.* **2001**, 31, 3721-3727; bG. R. Humphrey, J. T. Kuethe, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2875-2911.
- [29] M. P. Moyer, J. F. Shiurba, H. Rapoport, *J. Organomet. Chem.* **1986**, 51, 5106-5110.
- [30] aE. Cuny, **2006**; bO. Müller, *Diplomarbeit* **2007**.
- [31] aM. Cowart, R. Faghhi, M. P. Curtis, G. A. Gfesser, Y. L. Bennani, L. A. Black, L. P. Pan, K. C. Marsh, J. P. Sullivan, T. A. Esbenshade, G. B. Fox, A. A. Hancock, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 38-55; bK. J. Edgar, S. N. Falling, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 55, 5287-5291; cM. I. Dawson, Z. Xia, T. Jiang, M. Ye, J. A. Fontana, L. Farhana, B. Patel, L. P. Xue, M. Bhuiyan, R. Pellicciari, A. Macchiarulo, R. Nuti, X.-K. Zhang, Y.-H. Han, L. Tautz, P. D. Hobbs, L. Jong, N. Waleh, W.-r. Chao, G.-S. Feng, Y. Pang, Y. Su, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5650-5662.
- [32] M. Pal, V. Subramanian, K. R. Yeleswarapu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8221-8225.
- [33] A. Marrocchi, L. Minuti, A. Taticchi, H. W. Scheeren, *Tetrahedron* **2001**, 57, 4959-4965.
- [34] J. Maillard, M. Langlois, T. V. Van, C. Guillonneau, J. Legeai, M. Benharkate, M. Blozovski, *Eur. J. Med. Chem.* **1983**, 18, 353-358.
- [35] H. Landelle, A. M. Godard, D. Laduree, E. Chenu, M. Robba, *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39, 3057-3060.
- [36] aC. J. S. C. C. Y. Fujiwara, (Japan), *Jpn. Kokai Tokkyo Koko* **2001**, Pat. No. 2001081057, Appl. No. 1999-255535; bC. G. Jia, W. J. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Lett.* **1999**, 1, 2097-2100.

- [37] aE. M. Beck, M. J. Gaunt, in *C-H Activation*, Vol. 292 (Eds.: J. Q. Yu, Z. Shi), Springer-Verlag Berlin, Berlin, **2010**, pp. 85-121; bS. Cacchi, G. Fabrizi, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920.
- [38] aL. S. Hegedus, *Angew. Chem.-Int. Ed.* **1988**, *27*, 1113-1226; bL. S. Hegedus, M. R. Sestrick, E. T. Michaelson, P. J. Harrington, *J. Organomet. Chem.* **1989**, *54*, 4141-4146.
- [39] M. Hussain, S. M. T. Toguem, R. Ahmad, D. T. Tung, I. Knepper, A. Villinger, P. Langer, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5304-5318.
- [40] L. F. Tietze, G. Kettschau, U. Heuschert, G. Nordmann, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 368-373.
- [41] A. Finaru, A. Berthault, T. Besson, G. Guillaumet, S. Berteina-Raboin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2613-2615.
- [42] J. Bergman, L. Venemalm, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *57*, 2495-2497.
- [43] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Organometallics* **2012**, *31*, 7753-7808.
- [44] L. F. Silva Jr, M. V. Craveiro, M. T. P. Gambardella, *Synthesis* **2007**, *2007*, 3851-3857.
- [45] L. F. Tietze, G. Nordmann, *Synlett* **2001**, *2001*, 0337-0340.
- [46] aM. G. Banwell, T. E. Goodwin, S. Ng, J. A. Smith, D. J. Wong, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3043-3060; bR. F. Heck, *Org. React.* **1982**, *27*, 345-390.
- [47] S. A. Weissman, D. Zewge, C. Chen, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *70*, 1508-1510.
- [48] aR. D. Clark, D. B. Repke, *J. Heterocycl. Chem.* **1985**, *22*, 121-125; bD. A. Patrick, S. A. Bakunov, S. M. Bakunova, E. Kumar, R. J. Lombardy, S. K. Jones, A. S. Bridges, O. Zhirnov, J. E. Hall, T. Wenzler, R. Brun, R. R. Tidwell, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 2468-2485.
- [49] M. Reggelin, in *Sulfur-Mediated Rearrangements II*, Vol. 275, **2007**, pp. 1-65.
- [50] B. Iglesias, A. Torrado, A. R. de Lera, S. Lopez, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *65*, 2696-2705.
- [51] T. Kosuge, H. Ishida, A. Inaba, H. Nukaya, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 1414-1418.
- [52] S. Caron, E. Vazquez, R. W. Stevens, K. Nakao, H. Koike, Y. Murata, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *68*, 4104-4107.
- [53] J. Müller, *J. Chem. Ber.* **1909**, *42*, 3695.
- [54] P. G. Tsoungas, M. Searcey, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6589-6592.
- [55] aK. Keizer, H. Kuypers, A. M. Huisman, O. Dann, *Exp. Brain Res.* **1983**, *51*, 179-191; bJ. r. Strutz, W. B. Spatz, C. L. Schmidt, C. Stürmer, *Brain. Res.* **1981**, *215*, 323-328.
- [56] A. Maehara, T. Satoh, M. Miura, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 5982-5986.
- [57] K. Leonard, J. J. Marugan, P. Raboisson, R. Calvo, J. M. Gushue, H. K. Koblish, J. Lattanze, S. Zhao, M. D. Cummings, M. R. Player, A. C. Maroney, T. Lu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3463-3468.
- [58] K. Leonard, J. J. Marugan, P. Raboisson, R. Calvo, J. M. Gushue, H. K. Koblish, J. Lattanze, S. Zhao, M. D. Cummings, M. R. Player, A. C. Maroney, T. Lu, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2006**, *16*, 3463-3468.
- [59] J. D. Anna Quattropiani, David Covini, Pierre-André Pittet, Véronique Colovray, Russell J. Thomas, Richard Coxhead, Serge Halazy, Alexander Scheer, Marc Missotten, Guidon Ayala, Charles Bradshaw, Anne-Marie De Raemy-Schenk, Anthony Nichols, Rocco Cirillo, Enrico Gillio Tos, Claudio Giachetti, Lucia Golzio, Paolo Marinelli, Dennis J. Church, Claude Barberis, André Chollet, and Matthias K. Schwarz* *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7882.
- [60] A. L. W. Benjamin M. Nugent, E. N. Prabhakaran and Jeffrey N. Johnston, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8877.
- [61] A. M. Wagner, C. E. Knezevic, J. L. Wall, V. L. Sun, J. A. Buss, L. T. Allen, A. G. Wenzel, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 833-836.

- [62] M. Gray, P. J. Parsons, A. P. Neary, *Synlett* **1993**, 281-282.
- [63] aM. Julia, J. M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 4833-4836; bJ. B. Baudin, G. Hareau, S. A. Julia, O. Ruel, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175-1178; cP. R. Blakemore, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **2002**, 2563-2585.
- [64] aL.-Q. Sun, K. Takaki, J. Chen, L. Iben, J. O. Knipe, L. Pajor, C. D. Mahle, E. Ryan, C. Xu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5157-5160; bM. Lara, F. G. Mutti, S. M. Glueck, W. Kroutil, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 3668-3672; cL. Capuano, S. Drescher, V. Hammerer, M. Hanisch, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 2259-2261.
- [65] I. P. Beletskaya, A. V. Cheprakov, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3009-3066.
- [66] M. Sun, C. Zhao, G. A. Gfesser, C. Thiffault, T. R. Miller, K. Marsh, J. Wetter, M. Curtis, R. Faghih, T. A. Esbenshade, A. A. Hancock, M. Cowart, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6482-6490.
- [67] M. H. Sun, C. Zhao, G. A. Gfesser, C. Thiffault, T. R. Miller, K. Marsh, J. Wetter, M. Curtis, R. Faghih, T. A. Esbenshade, A. A. Hancock, M. Cowart, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 6482-6490.
- [68] A. H. Jackson, B. Naidoo, P. Smith, *Tetrahedron* **1968**, 24, 6119-6129.
- [69] B. Reif, M. Kock, R. Kerssebaum, H. Kang, W. Fenical, C. Griesinger, *J. Magn. Reson.* **1996**, 118, 282-285.
- [70] E. M. Beck, N. P. Grimster, R. Hatley, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2528-2529.
- [71] aA. Garcia-Rubia, R. G. Arrayas, J. C. Carretero, *Angew. Chem.-Int. Ed.* **2009**, 48, 6511-6515; bA. Garcia-Rubia, B. Urones, R. G. Arrayas, J. C. Carretero, *Chem.-Eur. J.* **2010**, 16, 9676-9685.
- [72] A. Garcia-Rubia, B. Urones, R. G. Arrayas, J. C. Carretero, *Angew. Chem.-Int. Ed.* **2011**, 50, 10927-10931.
- [73] X. Du, M. Suguro, K. Hirabayashi, A. Mori, T. Nishikata, N. Hagiwara, K. Kawata, T. Okeda, H. F. Wang, K. Fugami, M. Kosugi, *Org. Lett.* **2001**, 3, 3313-3316.
- [74] P. A. Donets, E. V. Van der Eycken, *Synthesis* **2011**, 2011, 2147-2153.
- [75] C. Aouf, E. Thiery, J. Le Bras, J. Muzart, *Org. Lett.* **2009**, 11, 4096-4099.
- [76] M. M. S. Andappan, P. Nilsson, M. Larhed, *Mol. Divers.* **2003**, 7, 97-106.
- [77] A. Maehara, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1159-1162.
- [78] aG. W. Gribble, *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* **1997**, 69, 4; bC. R. Hopkins, M. Czekaj, S. S. Kaye, Z. Gao, J. Pribish, H. Pauls, G. Liang, K. Sides, D. Cramer, J. Cairns, Y. Luo, H.-K. Lim, R. Vaz, S. Rebello, S. Maignan, A. Dupuy, M. Mathieu, J. Levell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2734-2737.
- [79] E. A. Sureyya Olgen, Dogu Nebioglu, *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 747.
- [80] H. T. Atsushi Maehara, Tetsuya Satoh, and Masahiro Miura, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1159.
- [81] A. Vasseur, J. Muzart, J. Le Bras, *Chem.-Eur. J.* **2011**, 17, 12556-12560.
- [82] J. L. Zhao, L. H. Huang, K. Cheng, Y. H. Zhang, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2758-2761.
- [83] aG. W. Gribble, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045-1075; bE. Vonangerer, N. Knebel, M. Kager, B. Ganss, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 2635-2640; cC. N. Johnson, G. Stemp, N. Anand, S. C. Stephen, T. Gallagher, *Synlett* **1998**, 1025-+; dR. L. Hudkins, J. L. Diebold, F. D. Marsh, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6218-6220; eM. Amat, S. Hadida, G. Pshenichnyi, J. Bosch, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3158-3175.
- [84] aA. Yasuhara, Y. Kanamori, M. Kaneko, A. Numata, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans. 1* **1999**, 529-534; bN. Suzuki, S. Yasaki, A. Yasuhara, T. Sakamoto, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51, 1170-1173; cM. Feuerstein, H. Doucet, M. Santelli, *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2006**, 256, 75-84; dB. Z. Lu, W. Y. Zhao, H. X. Wei,

- M. Dufour, V. Farina, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3271-3274; eD. W. Yue, T. L. Yao, R. C. Larock, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 71, 62-69.
- [85] I. Ambrogio, S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Prastaro, *Tetrahedron* **2009**, 65, 8916-8929.
- [86] A. Arcadi, S. Cacchi, F. Marinelli, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3915-3918.
- [87] S. Cacchi, G. Fabrizi, A. Goggioni, *Heterocycles* **2002**, 56, 613-632.
- [88] M. Pal, V. Subramanian, V. R. Batchu, I. Dager, *Synlett* **2004**, 1965-1969.
- [89] E. A. Krasnokutskaya, N. I. Semenischeva, V. D. Filimonov, P. Knochel, *Synthesis* **2007**, 81-84.
- [90] J. Chen, Z. Wang, Y. Lu, J. T. Dalton, D. D. Miller, W. Li, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 3183-3187.
- [91] T. A. Fairley, R. R. Tidwell, I. Donkor, N. A. Naiman, K. A. Ohemeng, R. J. Lombardy, J. A. Bentley, M. Cory, *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1746-1753.
- [92] Y. Imada, H. Iida, S. Ono, Y. Masui, S.-I. Murahashi, *Chem. Asian. J.* **2006**, 1, 136-147.
- [93] K. Biggadike, M. Boudjelal, M. Clackers, D. M. Coe, D. A. Demaine, G. W. Hardy, D. Humphreys, G. G. A. Inglis, M. J. Johnston, H. T. Jones, D. House, R. Loiseau, D. Needham, P. A. Skone, I. Uings, G. Veitch, G. G. Weingarten, I. M. McLay, S. J. F. Macdonald, *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 6519-6534.
- [94] M. E. Van Dort, D. M. Robins, B. Wayburn, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3344-3347.
- [95] V. LeRavalec, C. Fischmeister, C. Bruneau, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 1115-1122.
- [96] Rutger B. Boers, Yolanda P. Randulfe, Hendrikus N. S. van d. Haas, Marleen v. Rossum-Baan, J. Lugtenburg, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2002, 2094-2108.
- [97] aM. G. Organ, H. Ghasemi, C. Valente, *Tetrahedron* **2004**, 60, 9453-9461; bM. V. R. Reddy, P. Venkatapuram, M. R. Mallireddigari, V. R. Pallela, S. C. Cosenza, K. A. Robell, B. Akula, B. S. Hoffman, E. P. Reddy, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 6254-6276; cH. A. Oskooie, M. M. Heravi, F. K. Behbahani, *Molecules* **2007**, 12, 1438-1446; dM. M. Heravi, S. Sadjadi, *Tetrahedron* **2009**, 65, 7761-7775.
- [98] H. Koolman, T. Heinrich, M. Reggelin, *Synthesis* **2010**, 3152-3162.
- [99] A. Carpita, A. Ribecai, P. Stabile, *Tetrahedron* **2010**, 66, 7169-7178.
- [100] H.-C. Zhang, H. Ye, A. F. Moretto, K. K. Brumfield, B. E. Maryanoff, *Org. Lett.* **1999**, 2, 89-92.
- [101] C. Koradin, W. Dohle, A. L. Rodriguez, B. Schmid, P. Knochel, *Tetrahedron* **2003**, 59, 1571-1587.
- [102] A. L. Rodriguez, C. Koradin, W. Dohle, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2488-2490.
- [103] K. Hiroya, S. Itoh, T. Sakamoto, *J. Organomet. Chem.* **2004**, 69, 1126-1136.
- [104] L. Jiao, T. Bach, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12990-12993.
- [105] M. Riala, M. S. Markoulides, E. E. Moushi, N. Chronakis, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11948-11950.
- [106] C. N. Zink, H. J. Kim, J. C. Fishbein, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 71, 202-209.
- [107] M. Mizuta, K. Seio, K. Miyata, M. Sekine, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5046-5055.
- [108] A. Kumar, M. Say, D. W. Boykin, *Synthesis* **2008**, 707-710.
- [109] M. Kock, B. Reif, W. Fenical, C. Griesinger, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 363-366.
- [110] A. A. Farahat, A. Kumar, M. Say, A. Barghash, F. E. Goda, H. M. Eisa, T. Wenzler, R. Brun, Y. Liu, L. Mickelson, W. D. Wilson, D. W. Boykin, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 557-566.
- [111] S. E. Denmark, J. D. Baird, C. S. Regens, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1440-1455.
- [112] J. Roger, A. L. Gottumukkala, H. Doucet, *ChemCatChem* **2010**, 2, 20-40.
- [113] F. Bellina, F. Benelli, R. Rossi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5529-5535.
- [114] aF. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1485-1488; bJ. W. Raggon, W. M. Snyder, *Org. Process Res. Dev.* **2001**, 6, 67-69; cM. Shibasaki, E. M.

- Vogl, T. Ohshima, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1533-1552; dT. H. Wöste, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 11914-11918.
- [115] A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6989-7000.
- [116] aE. Negishi, A. Alimardanov, C. D. Xu, *Org. Lett.* **2000**, 2, 65-67; bH. G. Viehe, E. Franchimont, *Chem. Ber.* **1963**, 96, 3153-3158.
- [117] P. Barker, P. Finke, K. Thompson, *Synth. Commun.* **1989**, 19, 257-265.
- [118] S. Potavathri, A. S. Dumas, T. A. Dwight, G. R. Naumiec, J. M. Hammann, B. DeBoef, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4050-4053.
- [119] aB. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8050-8057; bS. S. Labadie, E. Teng, *J. Organomet. Chem.* **1994**, 59, 4250-4254.
- [120] F. Bellina, C. Calandri, S. Cauteruccio, R. Rossi, *Tetrahedron* **2007**, 63, 1970-1980.
- [121] B. Domínguez, B. Iglesias, A. R. de Lera, *Tetrahedron* **1999**, 55, 15071-15098.
- [122] C. Y. Chen, D. R. Lieberman, R. D. Larsen, T. R. Verhoeven, P. J. Reider, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 62, 2676-2677.
- [123] M. Eitel, U. Pindur, *Synthesis* **1989**, 364-367.
- [124] T. Konno, T. Takehana, M. Mishima, T. Ishihara, *J. Organomet. Chem.* **2006**, 71, 3545-3550.
- [125] S. C. Mojumdar, P. Simon, A. Krutosikova, *J. Therm. Anal. Calorim.* **2009**, 96, 103-109.
- [126] J. Li, J. Chen, C. S. Gui, L. Zhang, Y. Qin, Q. Xu, J. Zhang, H. Liu, X. Shen, H. L. Jiang, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2209-2224.
- [127] D. Dauzonne, J. M. Gillardin, F. Lepage, R. Pointet, S. Risse, G. Lamotte, P. Demerseman, *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 53-59.
- [128] aM. Le Corre, A. Hercouet, Y. Le Stanc, H. Le Baron, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5313-5320; bH. Togo, T. Hirai, *Synlett* **2003**, 2003, 0702-0704.
- [129] R. Broos, M. Anteunis, *Synth. Commun.* **1976**, 6, 53-57.
- [130] A. A. Ardakani, N. Maleki, M. R. Saadein, *J. Organomet. Chem.* **1978**, 43, 4128-4131.
- [131] W. O. Kermack, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1924**, 125, 2285-2291.
- [132] aW. Lin, D. Peng, B. Wang, L. Long, C. Guo, J. Yuan, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 793-796; bC. Weßler, A. Homann, U. Fricke, J. Lehmann, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 581-586.
- [133] A. P. West, N. Smyth, C. M. Kraml, D. M. Ho, R. A. Pascal, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 58, 3502-3506.
- [134] J. P. Li, K. A. Newlander, T. O. Yellin, *Synthesis* **1988**, 1988, 73-76.
- [135] J. Schönberger, *Dissertation* **2006**.
- [136] M. T. Makhija, R. T. Kasliwal, V. M. Kulkarni, N. Neamati, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2317-2333.
- [137] D. Kikuchi, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Organomet. Chem.* **1998**, 63, 6023-6026.
- [138] B. Li, R. Pai, S. C. Cardinale, M. M. Butler, N. P. Peet, D. T. Moir, S. Bavari, T. L. Bowlin, *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2264-2276.
- [139] G. Battistuzzi, S. Cacchi, G. Fabrizi, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2671-2681.
- [140] V. Desplat, A. Geneste, M.-A. Begorre, S. B. Fabre, S. Brajot, S. Massip, D. Thiolat, D. Mossalayi, C. Jarry, J. Guillon, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2008**, 23, 648-658.
- [141] M. A. Ardakani, R. K. Smalley, R. H. Smith, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 2501-2506.
- [142] aK. S. Yoo, C. H. Yoon, K. W. Jung, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16384-16393; bS.-D. Yang, C.-L. Sun, Z. Fang, B.-J. Li, Y.-Z. Li, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1473-1476; cJ. Zhao, Y. Zhang, K. Cheng, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7428-7431; dS. Kirchberg, R. Fröhlich, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4235-4238.

- [143] aM. M. S. Andappan, P. Nilsson, M. Larhed, *Chem. Commun.* **2004**, 218-219; bP. A. Enquist, J. Lindh, P. Nilsson, M. Larhed, *Green Chem.* **2006**, 8, 338-343; cJ. Lindh, P. A. Enquist, A. Pilotti, P. Nilsson, M. Larhed, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 72, 7957-7962.
- [144] V. Fiandanese, D. Bottalico, G. Marchese, A. Punzi, *Tetrahedron* **2008**, 64, 53-60.
- [145] E. Vedejs, R. W. Chapman, S. C. Fields, S. Lin, M. R. Schrimpf, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 60, 3020-3027.
- [146] W. L. F. Armarego, C. L. L. Chai, Elsevier, **2003**.
- [147] S. C. Watson, J. F. Eastham, *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 165-168.
- [148] E. Vedejs, D. A. Engler, J. E. Telschow, *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 188-196.
- [149] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7512-7515.
- [150] H. Naka, Y. Akagi, K. Yamada, T. Imahori, T. Kasahara, Y. Kondo, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4635-4637.
- [151] M. Matsumoto, S. Dobashi, K. Kondo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, 50, 3026-3028.
- [152] aM. Ozeki, A. Muroyama, T. Kajimoto, T. Watanabe, K. Wakabayashi, M. Node, *Synlett* **2009**, 1781-1784; bS. Takahashi, Y. Kuroyama, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Synthesis* **1980**, 1980, 627-630.
- [153] G. P. Roth, V. Farina, L. S. Liebeskind, E. Peña-Cabrera, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2191-2194.
- [154] A. A. Wube, A. Hufner, C. Thomaschitz, M. Blunder, M. Kollroser, R. Bauer, F. Bucar, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 567-579.
- [155] aG. A. Kraus, H. T. Guo, *Org. Lett.* **2008**, 10, 3061-3063; bK. Miyashita, K. Kondoh, K. Tsuchiya, H. Miyabe, T. Imanishi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1261-1268.
- [156] K. Čapková, Y. Yoneda, T. J. Dickerson, K. D. Janda, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6463-6466.
- [157] C. Wiles, P. Watts, *Expert. Opin. Drug. Dis.* **2007**, 2, 1487-1503.
- [158] A. Quattropiani, J. Dorbais, D. Covini, P.-A. Pittet, V. Colovray, R. J. Thomas, R. Coxhead, S. Halazy, A. Scheer, M. Missotten, G. Ayala, C. Bradshaw, A.-M. De Raemy-Schenk, A. Nichols, R. Cirillo, E. G. Tos, C. Giachetti, L. Golzio, P. Marinelli, D. J. Church, C. Barberis, A. Chollet, M. K. Schwarz, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7882-7905.
- [159] C. N. S. Chandrasekhar, V. Jagadeshwar, *Synlett* **2002**, 771.
- [160] K. M. Biswas, H. Mallik, A. Saha, S. Halder, A. T. McPhail, *Monatsh. Chem.* **1999**, 130, 1227-1239.
- [161] J. C. Lien, Y. D. Jiang, C. J. Chen, S. C. Kuo, L. J. Huang, *J. Chin. Chem. Soc.* **2008**, 55, 1160-1165.
- [162] H. Yu, R. N. Richey, W. D. Miller, J. Xu, S. A. May, *J. Org. Chem.* **2010**, 76, 665-668.
- [163] P. F. Pagoria, A. R. Mitchell, R. D. Schmidt, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 2934-2935.
- [164] L. Sapountzis, H. Dube, R. Lewis, N. Gommermann, P. Knochel, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 70, 2445-2454.
- [165] S. Bartoli, A. Cipollone, A. Squarcia, A. Madami, D. Fattori, *Synthesis* **2009**, 2009, 1305-1308.
- [166] R. Betageri, T. Gilmore, D. Kuzmich, T. M. Kirrane, J. Bentzien, D. Wiedenmayer, Y. Bekkali, J. Regan, A. Berry, B. Latli, A. J. Kukulka, T. N. Fadra, R. M. Nelson, S. Goldrick, L. Zuvela-Jelaska, D. Souza, J. Pelletier, R. Dinallo, M. Panzenbeck, C. Torcellini, H. Lee, E. Pack, C. Harcken, G. Nabozny, D. S. Thomson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 6842-6851.
- [167] K. Schwetlick, *Wiley-VCH Weinheim* **2001**, 21. Auflage, 380.

-
- [168] A. Niwa, H. Iwamura, Y. Nakagawa, T. Fujita, *J. Agric. Food Chem.* **1988**, *36*, 378-384.
- [169] A. Lecoq, A. Gorgues, *Org. Synth* **1988**, *50-9*, 954-957.
- [170] J. Valgeirsson, E. O. Nielsen, D. Peters, C. Mathiesen, A. S. Kristensen, U. Madsen, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6948-6957.
- [171] J. G. Rodriguez, R. Martin-Villamil, A. Lafuente, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1021-1032.
- [172] S. Potavathri, K. C. Pereira, S. I. Gorelsky, A. Pike, A. P. LeBris, B. DeBoef, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14676-14681.
- [173] L. Capuano, S. Drescher, V. Hammerer, M. Hanisch, *Chem. Ber.* **1988**, *121*, 2259-2261.
- [174] N. Hanold, H. Kalbitz, M. Pieper, O. Zimmer, H. Meier, *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *1986*, 1344-1352.
- [175] O. Dann, H. Char, H. Griessmeier, *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1836-1869.
- [176] S. Mahboobi, A. Uecker, C. Cenac, A. Sellmer, E. Eichhorn, S. Elz, F. D. Bohmer, S. Dove, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 2187-2197.
- [177] J. E. Reiner, D. V. Siev, G.-L. Araldi, J. J. Cui, J. Z. Ho, K. M. Reddy, L. Mamedova, P. H. Vu, K.-S. S. Lee, N. K. Minami, T. S. Gibson, S. M. Anderson, A. E. Bradbury, T. G. Nolan, J. E. Semple, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1203-1208.
- [178] R. R. Tidwell, J. D. Geratz, O. Dann, G. Volz, D. Zeh, *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 613-623.

Oliver Andreas Müller
Burggrafenlacher Weg 21
65428 Rüsselsheim

Rüsselsheim, den 21. Februar 2013

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.



Oliver Andreas Müller

Oliver Andreas Müller
Burggrafenlacher Weg 21
65428 Rüsselsheim

Rüsselsheim, den 21. Februar 2013

Erklärung

Ich erkläre hiermit, noch keinen Promotionsversuch unternommen zu haben.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Oliver A. Müller', is written over a faint, light blue circular stamp.

Oliver Andreas Müller

Persönliche Daten

Name Oliver Andreas Müller
Geburtsdatum 30.09.1981, Kirn/Bad Kreuznach
Anschrift Burggrafenlacher Weg 21
65428 Rüsselsheim
Staatsangehörigkeit deutsch
Familienstand ledig, keine Kinder

Ausbildung

10/2007-dato TU Darmstadt
Promotionsstudium bei Prof. Dr. Reggelin
Thema: „Die Totalsynthese von Fast Blue“

10/2001-09/2007 TU Darmstadt
Dipl.-Ing. Chemie
(Gesamtnote: gut)

02/2007-09/2007 Diplomarbeit bei Prof. Dr. Reggelin
Thema: „Studien zur Synthese von Fast Blue“
(Urteil: sehr gut)

09/2004 Vordiplom
(Urteil: gut)

07/1992-07/2001 Max-Planck-Gymnasium Rüsselsheim
allgemeine Hochschulreife
(Abiturnote: 2.3)

Arbeitsverhältnisse

10/2007-10/2012 **Wissenschaftlicher Mitarbeiter**, TU Darmstadt, Clemens-Schöpf-
Institut, Arbeitsgruppe Prof. Dr. Reggelin

Rüsselsheim, den 21.02.2013

